Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2012-12

Souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*

(also available in English)

Le 22 août 2012

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2012-12F (publication imprimée)
H113-9/2012-12F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que Zequanox? 2
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 8
1.3 Mode d'emploi 8
1.4 Mode d'action 8
2.0 Méthodes d'analyse 9
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme 9
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 9
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication des préparations commerciales 9
2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 10
2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué 10
2.6 Méthodes visant à démontrer l'absence de tout agent pathogène pour l'humain ou les autres mammifères 10
2.7 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 11
3.1 Résumé sur la toxicologie et l'infectivité 11
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle 17
3.2.1 Exposition professionnelle 17
3.2.2 Exposition occasionnelle 18
3.3 Déclarations d'incidents concernant la santé humaine et animale 19
3.4 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 19
3.4.1 Aliments 19
3.4.2 Eau potable 19
3.4.3 Risques d'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire chez les sous-populations sensibles 19
3.5 Limites maximales de résidus 20
3.6 Exposition globale 20

3.7 Effets cumulatifs 20
4.0 Effets sur l'environnement 21
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 21
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 22
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 22
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 23
4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement 25
5.0 Valeur 25
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 25
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 26
5.2 Durabilité 26
5.2.1 Recensement des solutions de remplacement 26
5.2.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 26
5.2.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance 27
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 27
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 27
6.2 Produits de formulation préoccupants pour la santé 28
7.0 Résumé 29
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué 29
7.2 Santé et sécurité humaines 29
7.3 Risques pour l'environnement 30
7.4 Valeur 30
8.0 Décision d'homologation proposée 30
Liste des abréviations 31
Annexe I Tableaux et figures 33
Tableau 1 Toxicité et infectivité de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* et de la préparation commerciale associée (Zequanox) 33
Tableau 2 Débit des eaux de refroidissement des barrages hydroélectriques situés sur le fleuve Colorado, débit du rejet des turbines, proportion d'eau de refroidissement par turbine (au débit maximal) et concentration maximale de Zequanox dans les eaux du fleuve au point de rejet 36
Tableau 3 Toxicité des bactéries vivantes de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* après recirculation dans des pots pendant 0, 3, 6, 12 et 24 heures avant exposition des moules zébrées; mortalité des moules zébrées à 23 °C après une exposition de 24 heures à des bactéries vivantes de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*, à raison de 120 ppm dans l'essai 1 et de 105 ppm dans l'essai 2 36
Tableau 4 Toxicité pour les espèces non ciblées 37
Tableau 5 Autres biocides utilisés contre les moules zébrées dans les conduites d'adduction d'eau de refroidissement 44
Tableau 6 Allégations d'utilisation proposées sur l'étiquette par le demandeur et décision prise à leur égard 45
Références 47

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation de *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique et de Zequanox, qui contient la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* comme matière active de qualité technique, aux fins de la suppression des moules de la famille des Dreissénidés (moule zébrée et moule quagga) dans les barrages hydroélectriques.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

Les principaux éléments de l'évaluation sont décrits dans le présent Aperçu, tandis que les renseignements techniques sur l'évaluation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur l'évaluation de la valeur de *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique et de Zequanox sont présentés en détail dans le volet Évaluation scientifique.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables liés à l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits en question ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la page Web de Santé Canada traitant des pesticides et de la lutte antiparasitaire en accédant à www.santecanada.gc.ca/arla.

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document[3]. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour avoir des précisions sur les renseignements présentés dans cet Aperçu, veuillez consulter le volet Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que Zequanox?

Les bactéries de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* sont utilisées comme agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) pour supprimer les moules de la famille des Dreissénidés (moule zébrée et moule quagga) et leurs larves dans les infrastructures hydrauliques industrielles.

La préparation commerciale, Zequanox, est un molluscicide à usage commercial qui contient comme matière active des bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens*. Zequanox est destiné à la suppression des moules zébrées et des moules quaggas qui encrassent les infrastructures hydrauliques des barrages hydroélectriques. Le produit ne peut être appliqué qu'aux circuits ouverts de refroidissement par eau et aux extincteurs automatiques à eau des barrages hydroélectriques.

---

3 « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la souche CL145A de *P. fluorescens* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche CL145A de *P. fluorescens* nuise à la santé humaine si Zequanox est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Les utilisateurs pourraient être exposés à la souche CL145A de *P. fluorescens* en manipulant et en appliquant Zequanox. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en considération : les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, la production de sous-produits toxiques), les déclarations d'incident, la pathogénicité et la toxicité potentielles du microorganisme d'après les études toxicologiques et les concentrations auxquelles les personnes pourraient être exposées par rapport à celles d'autres souches de ce microorganisme naturellement présentes dans l'environnement. Au cours des essais de la souche CL145A de *P. fluorescens* sur des animaux de laboratoire, une préparation très semblable à la préparation de qualité technique s'est révélée non toxique par les voies orale, pulmonaire et cutanée; cette souche ne devrait donc pas causer de toxicité ou de maladie importante.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Les bactéries des souches de *P. fluorescens* sont très répandues dans la nature. Puisque les produits à l'étude ne sont pas directement appliqués sur des aliments, il n'y a pas de risque préoccupant lié à l'exposition alimentaire des animaux ou de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, à la souche CL145A de *P. fluorescens*.

L'exposition aux bactéries de la souche CL145A de *P. fluorescens* par la consommation d'eau potable ne devrait présenter aucun risque parce que le traitement des eaux municipales éliminera probablement tous les résidus de l'AMLA présents dans l'eau potable; par conséquent, l'exposition sera négligeable.

Risques professionnels liés à la manipulation de Zequanox

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Zequanox est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui utilisent Zequanox peuvent être exposés à la souche CL145A de *P. fluorescens* par contact direct de la peau, des yeux ou des poumons (inhalation). Afin de réduire le plus possible l'exposition, l'étiquette précisera que les utilisateurs exposés à Zequanox doivent porter des lunettes de protection, des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes et des chaussures ainsi qu'un masque ou un respirateur contre la poussière et les brouillards de pulvérisation muni d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE et approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).

L'exposition occasionnelle devrait être largement inférieure à celle des travailleurs qui participent au mélange, au chargement et à l'application du produit, et elle est considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des tierces personnes ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque Zequanox pénètre dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

Après l'application, il est peu probable que l'abondance naturelle des bactéries de la souche CL145A de *P. fluorescens* dans l'environnement augmente puisque les bactéries (matière active que contient la préparation commerciale Zequanox) ont été inactivées.

Des études visant à déterminer les effets des bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* sur les oiseaux, les poissons et les invertébrés aquatiques ont révélé que les bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* n'étaient pas toxiques pour les oiseaux. Cependant, il a été établi qu'elles étaient toxiques pour les poissons et les invertébrés aquatiques. Malgré sa toxicité pour les organismes aquatiques, Zequanox est sans danger s'il est utilisé dans les barrages hydroélectriques étant donné que les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) des écosystèmes aquatiques ne dépasseront pas 1 mg de matière active/L (1 ppm), soit une valeur inférieure à la concentration de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* qui s'est avérée toxique pour les organismes aquatiques.

Bien qu'aucun essai n'ait été réalisé sur les insectes terrestres, les lombrics, les végétaux terrestres et aquatiques ainsi que sur les microorganismes, les renseignements examinés étaient suffisants pour établir qu'il ne devrait y avoir aucun effet nocif important sur ces organismes non ciblés. L'exposition des organismes non ciblés aux bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* devrait être négligeable, et les plantes aquatiques ne devraient pas être sensibles à la matière active, aux concentrations prévues découlant de l'utilisation de Zequanox dans les barrages hydroélectriques.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Zequanox?

Zequanox constitue un produit biologique de remplacement pour la prévention des salissures causées par les moules zébrées et les moules quaggas dans les barrages hydroélectriques et les centrales électriques.

Appliqué à de fortes densités de bactéries à raison de 50 à 200 mg/L de matière active, Zequanox est efficace pour réduire le degré de salissures causées par les moules zébrées et les moules quaggas. Il est plus particulièrement efficace contre les larves de moules (c'est-à-dire pédivéligères et juvéniles) une fois qu'elles ont colonisé des conduites et se sont fixées à leur surface depuis peu. Faute de moyens de lutte, les moules s'établissent en colonies denses qui entravent l'écoulement de l'eau, réduisent le transfert thermique et contribuent à la corrosion. Le traitement actuellement utilisé pour lutter contre les moules dans les centrales électriques et les barrages hydroélectriques consiste à appliquer du chlore. Ce traitement est également efficace, mais il génère des sous-produits indésirables. La société Ontario Power Generation a notamment mis sur pied un programme visant à réduire son utilisation de chlore. À cet égard, Zequanox constitue un choix de traitement efficace qui ne génère pas de tels sous-produits.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette de Zequanox afin de réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

En raison des craintes liées à l'apparition de réactions allergiques chez les utilisateurs soumis à des expositions répétées à de fortes concentrations de la souche CL145A de *P. fluorescens*, les personnes chargées de la manipulation, du mélange ou de l'application de Zequanox de même que celles qui procèdent au nettoyage et à l'entretien du matériel doivent porter des lunettes de protection, des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long chaussures/chaussettes et un masque ou un respirateur contre la poussière et les brouillards de pulvérisation (doté d'un numéro d'approbation de préfixe TC-21C attribué par la Mine Safety and Health Administration [MSHA] ou par le NIOSH) ou un respirateur approuvé par le NIOSH et muni d'un filtre N-95, R-95, P-95 ou HE, comme mesure de précaution habituelle.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation de la souche CL145A de *P. fluorescens*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant 45 jours à compter de la date de sa publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision définitive proposée et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura rendu sa décision concernant l'homologation de la souche CL145A de *P. fluorescens*, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur le volet Évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Microorganisme actif	Bactéries inactivées de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*
Utilité	Suppression des salissures causées par les moules quaggas et les moules zébrées dans les barrages hydroélectriques et les centrales électriques
Nom binomial	*Pseudomonas fluorescens* (souche CL145A)
Désignation taxonomique	
Règne	Bactéries
Embranchement	Protéobactéries
Classe	Gammaprotéobactéries
Ordre	*Pseudomonadales*
Famille	*Pseudomonadaceae*
Genre	*Pseudomonas*
Groupe d'espèces	Groupe des *Pseudomonas fluorescens*
Espèce	*fluorescens*
Souche	CL145A
État du brevet	Brevet canadien numéro 2225436
Pureté minimale de la matière active	Bactéries inactivées de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* : 50 % p/p
Description des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	La matière active de qualité technique ne contient aucune impureté ou microcontaminant réputés être des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Ce produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet des contaminants microbiologiques. La souche CL145A de *P. fluorescens* ne produit aucune toxine ou autre métabolite toxique connus.

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Matière active de qualité technique : *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur	Brun-havane
État physique	Liquide
Odeur	Odeur de moisi
pH	6,6
Masse volumique, masse volumique relative ou masse volumique apparente	1 à 1,1 g/ml

Préparation commerciale : Zequanox

Propriété	Résultat
Couleur	Beige-jaunâtre
État physique	Poudre
Odeur	Analogue à l'odeur de la levure de boulangerie
Miscibilité	Miscible dans l'eau
pH	6,85
Masse volumique, masse volumique relative ou masse volumique apparente	0,688 g/ml
Stabilité à l'entreposage	Étude en cours
Caractéristiques de corrosion	Ne devrait pas être corrosif (sera évalué dans le cadre de l'étude de stabilité à l'entreposage).

1.3 Mode d'emploi

Ajouter une quantité suffisante de produit pour obtenir une suspension homogène de 50 à 200 mg/L de matière active dans les eaux courantes. Maintenir cette concentration pendant 6 à 24 heures. Attendre 2 à 4 semaines avant de déterminer la mortalité définitive atteinte à chaque traitement.

1.4 Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel Zequanox tue les moules zébrées et les moules quaggas n'a pas été élucidé, mais une toxine synthétisée par la souche CL145A de *P. fluorescens* y jouerait un rôle. Zequanox demeure efficace même si les bactéries *P. fluorescens* sont tuées, ce qui semble indiquer que l'infectivité n'est pas le mode d'action. L'ingestion de ces bactéries par les moules réunies en colonies très denses entraîne la destruction de leur système digestif au fil du temps.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

On peut distinguer la matière active des autres espèces de *Pseudomonas* par un certain nombre de méthodes, notamment en séquençant le génome, la région de l'espaceur transcrit interne 16S-23S ou le gène codant pour l'acide ribonucléique ribosomique 16S.

La comparaison de la séquence du génome de la souche CL145A de *P. fluorescens* aux séquences publiées du génome de souches de *P. fluorescens* qui sont relativement peu toxiques pour les moules zébrées (souches Pf-5, Pf0-1 et Pf-SBW25) a révélé un degré de similarité de la séquence ne variant que de 7,35 % (Pf-SBW25) à 30,25 % (Pf-5).

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

Les cultures de la souche CL145A de *P. fluorescens* sont conservées dans du glycérol à 25 % stérile, puis congelées dans des éprouvettes. Au moins 100 éprouvettes sont produites à la fois et mises à congeler à -80 °C.

Pour reconstituer les réserves, on ensemence un milieu de culture liquide à l'aide d'une aliquote de la culture mère de la souche CL145A de *P. fluorescens*. Une fois la période d'incubation terminée, on dénombre les colonies viables et on mesure l'absorbance de la culture avant d'ajouter du glycérol à 100 % dans chaque flacon de culture pour atteindre une concentration finale de 25 % (v/v). On distribue ensuite la culture mère dans des cryotubes qu'on conserve au congélateur à -80 °C.

2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication des préparations commerciales

La garantie de la matière active de qualité technique est exprimée en grammes de bactéries (matière sèche) par litre de milieu de culture concentré et est de 100 g/L (équivalant à 10 % p/v). On détermine la garantie de la matière active de qualité technique en déshydratant un échantillon du produit. Les données sur la garantie ont été fournies pour cinq lots de matières actives de qualité technique. Il existe un autre lieu où est fabriquée la matière active de qualité technique. On est encore en attente de la réception de cinq lots de matière active de qualité technique produits dans ce deuxième endroit.

La garantie de la préparation commerciale, exprimée en pourcentage p/p de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens*, est de 50 %. Elle est calculée d'après la garantie de la matière active de qualité technique et le rapport de la matière active de qualité technique aux ingrédients de la préparation.

On a réalisé un essai de viabilité bactérienne sur la préparation commerciale afin de confirmer que la matière active est inactivée. On a également évalué la bioactivité de la préparation commerciale contre les moules quaggas. Les données sur la viabilité bactérienne et la bioactivité ont été présentées pour cinq lots de préparation commerciale produits à l'aide de la matière active de qualité technique fabriquée un endroit et sont jugées acceptables. De telles données sont requises pour cinq lots de préparation commerciale produits à l'aide de la matière active de qualité technique fabriquée à un autre site de fabrication.

2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Zequanox ne doit pas être utilisé sur des cultures destinées à l'alimentation humaine. Il n'est donc pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus pour la souche CL145A de *P. fluorescens* ni de présenter de méthodes d'identification et de quantification de l'AMLA et des métabolites pertinents.

2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué

Les procédures de contrôle de la qualité utilisées pour limiter la contamination microbienne durant la fabrication de *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique et de Zequanox sont acceptables. Tout produit qui s'avère non conforme aux spécifications du fabricant en matière de contamination microbienne est détruit.

2.6 Méthodes visant à démontrer l'absence de tout agent pathogène pour l'humain ou les autres mammifères

Comme il est indiqué à la section 2.5, les procédures de contrôle de la qualité servent à limiter la contamination microbienne de *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique et de Zequanox, y compris à effectuer des vérifications pour déceler les contaminants tout au long du processus de fabrication.

Les données d'analyse sur les contaminants microbiens ont été présentées pour cinq lots de préparation commerciale produits à l'aide de la matière active de qualité technique fabriquée à un endroit et sont jugées acceptables. De telles données sont requises pour cinq lots de préparation commerciale produits à l'aide de la matière active de qualité technique fabriquée à un autre site de fabrication.

2.7 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

Une étude sur la stabilité à l'entreposage est en cours, mais les résultats ne sont pas encore connus. Les résultats des essais menés sur la stabilité à l'entreposage de dix lots de préparation commerciale (cinq lots de préparation commerciale produits avec la matière active de qualité technique provenant de chacun des lieux de fabrication) sont exigés. Jusqu'à ce que de telles données soient fournies, les étiquettes de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale doivent indiquer que la période d'entreposage maximale est de six mois à 4 °C.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé sur la toxicologie et l'infectivité

L'ARLA a procédé à l'examen approfondi de la base de données toxicologiques présentée pour la souche CL145A de *P. fluorescens*. La base de données est amplement satisfaisante; elle comporte des études toxicologiques (in vivo) menées sur des animaux de laboratoire (études de toxicité aiguë par voie orale, de toxicité ou de pathogénicité aiguës par voie pulmonaire, d'infectivité aiguë par intraveineuse et de toxicité aiguë par voie cutanée) requises aux fins de l'évaluation des risques pour la santé. Ces études sont conformes aux protocoles d'expérimentation actuellement acceptés à l'échelle internationale, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire. Outre les études exigées, des études d'irritation cutanée et d'irritation oculaire ont été fournies.

La justification à la demande d'exemption relative à la présentation d'une étude d'infectivité par voie orale a été jugée acceptable compte tenu des résultats des études de toxicité ou de pathogénicité aiguës par voie pulmonaire et d'infectivité aiguë par intraveineuse.

Les données sont d'une grande qualité sur le plan scientifique, et la base de données est jugée suffisante pour caractériser la toxicité et l'infectivité de l'agent de lutte antiparasitaire et de la préparation commerciale. Dans toutes les études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire (c'est-à-dire par les voies orale, oculaire, cutanée et intraveineuse et par deux voies pulmonaires, soit par inhalation et par instillation), on a utilisé la culture vivante, une culture bactérienne (CB) de l'AMLA sous forme de bouillon complet dans un milieu de fermentation épuisé, une étape intermédiaire de la production de la matière active de qualité technique.

Dans une étude de toxicité aiguë par voie orale, trois rats Sprague-Dawley albinos femelles à jeun ont reçu par voie orale une dose unique de 5,15 ml ou 5 000 mg/kg p.c. de la substance à l'essai, *P. fluorescens* MOI-401 (équivalant à $2{,}42 \times 10^7$ UFC de *P. fluorescens*/kg p.c.). Les animaux ont été observés pendant 14 jours et sacrifiés comme prévu au jour 14. Aucune mortalité ni signe clinique de toxicité n'a été signalé pendant l'étude. Aucun effet sur la prise pondérale n'a été observé. L'examen macroscopique à l'autopsie mené à la fin de l'étude n'a révélé aucune anomalie observable. La DL_{50} aiguë par voie orale fondée sur cette étude a été

estimée à plus de $2,42 \times 10^7$ UFC/kg p.c. Chez le rat, *P. fluorescens* MOI-401 n'est pas toxique par voie orale. Cette étude est acceptable; elle satisfait aux exigences relatives à l'étude de toxicité aiguë par voie orale chez le rat.

Dans le cadre d'une étude d'infectivité et de toxicité aiguës par voie pulmonaire, 94 jeunes rats Sprague-Dawley albinos adultes (47/sexe) ont été aléatoirement répartis en quatre groupes. Les animaux du groupe I (5/sexe) et du groupe II (4/sexe) n'ont pas été traités; le groupe I a servi de groupe témoin de sujets non exposés et le groupe II, de groupe témoin de sujets non exposés mais logés avec les sujets exposés. La substance à l'essai MBI-401 a été administrée à chaque animal du groupe IV (33/sexe) par instillation intratrachéale (volume d'administration de 0,1 ml), à une dose unique de $3,4 \times 10^8$ UFC. Les animaux du groupe III (5/sexe) ont reçu la même dose de la substance à l'essai, mais inactivée (à l'autoclave). La mortalité et les signes d'effets pharmacologiques et/ou toxicologiques chez les animaux ont été recherchés trois fois le jour de l'administration, puis une fois par jour pendant 42 jours.

La mortalité a été nulle. Cependant, une émaciation et/ou une réduction de l'activité ont été signalés chez un mâle et trois femelles du groupe IV (MBI-401), mais l'effet n'était plus manifeste au jour 11. Tous les animaux ont été soumis à l'examen macroscopique à l'autopsie dans le cadre duquel aucune anomalie n'a été observée. Il semble que les animaux soumis à l'étude avaient éliminé la substance à l'essai au jour 21, comme le confirme l'absence de l'AMLA dans les tissus et les liquides mis en culture sur gélose, ainsi qu'à deux autres jours auxquels des animaux ont été sacrifiés en cours d'étude. La DL_{50} pulmonaire est supérieure à $3,4 \times 10^8$ UFC de *P. fluorescens*/animal. D'après ces résultats, MBI-401 est faiblement toxique, et la souche CL145A de *P. fluorescens* n'est ni infectante ni pathogène chez le rat par instillation pulmonaire. Cette étude est jugée acceptable; elle satisfait aux exigences relatives aux études d'infectivité et de toxicité aiguë par voie pulmonaire chez le rat.

Dans une étude de toxicité aiguë par inhalation, un groupe de jeunes rats Sprague-Dawley albinos adultes (5/sexe) ont été exposés pendant quatre heures à la substance à l'essai sous forme d'aérosol généré à partir de la substance liquide diluée, *P. fluorescens* MOI-401 (10 % v/v dans de l'eau désionisée), à raison de 2,25 mg/L (il n'a pas été possible de déterminer la dose en UFC que les animaux ont reçue). Les animaux ont ensuite été observés au moins une fois par jour pendant 14 jours. Aucun signe clinique n'a été signalé dans le cadre de cette étude, et l'exposition n'aurait pas influé sur le poids corporel. Aucune anomalie n'a été constatée à l'autopsie. D'après les résultats de cette étude, la CL_{50} aiguë par inhalation est supérieure à 2,25 mg/L. Les résultats montrent également que chez le rat, *P. fluorescens* MOI-401 n'est pas toxique par inhalation. Cette étude est acceptable; elle satisfait aux exigences relatives à l'étude de toxicité aiguë par inhalation chez le rat.

Dans une étude d'infectivité aiguë par intraveineuse, 80 rats Sprague-Dawley (40/sexe) ont été aléatoirement répartis dans quatre groupes : le groupe I (5/sexe) était le groupe témoin de sujets non exposés, le groupe II (5/sexe) était le groupe de sujets qui ont reçu par injection dans la veine caudale 0,1 ml de culture bactérienne inactive (en autoclave) de *P. fluorescens* MOI-401 (CB inactive). De la même façon, les animaux du groupe III (15/sexe) ont reçu par injection la culture bactérienne active de *P. fluorescens* MOI-401 (CB fournie). De façon à ce que la culture

viable soit fraîche, on a repiqué la substance à l'essai et remis en culture le sous-échantillon qu'on a ensuite administré aux sujets du groupe IV (15/sexe; CB repiquée). Après vérification, les calculs ont confirmé que la dose administrée était de $4,7 \times 10^6$ UFC/ml pour les mâles et les femelles du groupe III (CB fournie), et de $1,1 \times 10^7$ UFC/ml et de $1,95 \times 10^7$ UFC/ml pour les mâles et les femelles du groupe IV (CB repiquée), respectivement. Il n'y avait aucun microbe à l'essai viable dans les doses administrées aux animaux du groupe II (CB inactive). La mortalité et les signes d'effets pharmacologiques et/ou toxicologiques chez les animaux ont été recherchés trois fois au jour 0 (le jour de l'administration), puis une fois par jour pendant 21 jours. Le poids corporel a été consigné aux jours 7, 14 et 21 ou au moment du sacrifice ou de la mort. Les échantillons de tissu et/ou de sang prélevés à l'autopsie ont été mis en culture en vue de l'évaluation de l'infectivité. Il n'y a eu aucune mortalité dans les groupes I (sujets non exposés) et II (CB inactive) pendant l'étude. Cependant, on a compté 16 morts non prévues, au total, dans le groupe III (CB fournie; 5 mâles et 11 femelles). Il y a eu également cinq morts non prévues de femelles dans le groupe IV (CB repiquée). Les morts non prévues ont eu lieu au début de l'étude; 20 de ces morts sont survenues au cours des 48 premières heures. Il convient de souligner que la posologie n'a pas été modifiée en fonction du poids corporel, ce qui pourrait expliquer la mortalité plus élevée chez les femelles. D'après les données obtenues, tous les animaux survivants auraient paru normaux pendant toute l'étude, sauf aux jours 1 à 3 où quatre femelles du groupe IV auraient présenté une horripilation légère à modérée. La prise pondérale aurait été la même dans les groupes I, II et III. Toutefois, les mâles ont pris moins de poids dans le groupe IV (CB repiquée) que dans les autres groupes, tandis que les femelles ont pris davantage de poids dans le groupe IV (CB repiquée) que dans les autres groupes. Au terme de l'étude, l'examen macroscopique à l'autopsie n'a révélé aucune anomalie observable dans les groupes I et II si ce n'est la coloration grise des reins d'un mâle du groupe I. Dans le groupe III (CB fournie), on a constaté une coloration anormale des poumons, du foie et/ou de la rate chez quatre mâles et six femelles. Dans le groupe IV (CB repiquée), une hypertrophie des nœuds lymphatiques chez un mâle et une coloration anormale des poumons chez une femelle ont été signalées. Ces signes ont été principalement observés chez les animaux qui sont morts de façon imprévisible. L'AMLA était présent dans le sang des animaux soumis à l'étude qui ont été sacrifiés au jour 0, et a été récupéré surtout dans les poumons, les nœuds lymphatiques mandibulaires, la rate, les reins et le foie chez les animaux qui sont morts. Bien que les animaux exposés à la substance à l'essai (CB fournie et CB repiquée) n'aient pas tous éliminé complètement l'AMLA au jour 21, un profil d'élimination général a pu être dégagé. D'après les résultats de cette étude, il été établi que *P. fluorescens* MOI-401 est non infectante chez le rat par injection intraveineuse. Cette étude d'infectivité par intraveineuse est jugée acceptable; elle satisfait aux exigences relatives à l'étude d'infectivité aiguë chez le rat.

Dans une étude de toxicité aiguë par voie cutanée, un groupe de jeunes rats Sprague-Dawley albinos adultes (5/sexe) ont été exposés par voie cutanée à la substance à l'essai MOI-401 sous forme liquide, à raison de 5,21 ml/kg (5 050 mg/kg ou $2,45 \times 10^7$ UFC/kg p.c.). La superficie de peau exposée représentait au moins 10 % de la surface corporelle totale (recouverte d'une compresse de gaze stérile de 5,1 × 10,2 cm). Après l'exposition, les animaux ont été observés tous les jours pendant 14 jours. Aucun cas de mortalité n'a été signalé pendant les essais. Aucun signe clinique de toxicité n'a été décelé de toute la durée de l'étude. Le seul signe d'irritation cutanée, un érythème, a été constaté chez un animal au jour 1. L'exposition n'a eu aucun effet sur la prise pondérale de tous les animaux sauf deux, chez lesquels le poids a diminué ou est demeuré inchangé pendant la première semaine. L'examen macroscopique à l'autopsie mené au terme de l'étude n'a révélé aucune anomalie observable. D'après les résultats de l'étude, la DL_{50} a été estimée à plus de $2,45 \times 10^7$ UFC/kg p.c.; chez le rat, *P. fluorescens* MOI-401 n'est pas toxique par voie cutanée. Cette étude est acceptable; elle satisfait aux exigences relatives à l'étude de toxicité par voie cutanée chez le rat.

Dans une étude d'irritation cutanée primaire, trois jeunes lapins néo-zélandais blancs albinos adultes (un mâle et deux femelles) ont été exposés par voie cutanée pendant 4 heures à $2,35 \times 10^6$ UFC dans 0,5 ml de MOI-401 non dilué appliquées sur une superficie de peau d'au plus 2,5 × 2,5 cm. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée au moyen du test de Draize. Les observations visant à déceler une irritation cutanée et d'autres anomalies ont été faites 1, 24, 48 et 72 heures après le retrait du pansement. Compte tenu de l'indice d'irritation primaire de 0,3, la substance à l'essai a été jugée légèrement irritante. Cette étude est considérée comme acceptable; elle satisfait aux exigences relatives à l'étude d'irritation cutanée primaire chez le lapin.

Dans une étude d'irritation oculaire primaire, 0,1 ml de MOI-401 ou $4,7 \times 10^5$ UFC de *P. fluorescens* a été instillé dans le sac conjonctival de l'œil droit d'un lapin néo-zélandais blanc albinos mâle et de deux lapins néo-zélandais blancs albinos femelles pendant 24 heures. Après la période d'observation de 24 heures, les yeux traités ont été rincés avec de l'eau désionisée à la température de la pièce. Les yeux ont été observés 1, 24, 48 et 72 heures après le traitement. L'irritation a été évaluée au moyen du test de Draize. Aucun effet oculaire n'a été signalé 24 heures après l'instillation. Compte tenu de l'indice maximal d'irritation (IMI) de 12 à 1 heure, la substance à l'essai a été jugée très peu irritante. Cependant, comme la préparation commerciale proposée pour homologation se présente sous forme de poudre mouillable et que la substance utilisée dans l'étude était sous forme liquide, l'ARLA prévoit que la poudre sera plus irritante. Au lieu d'exiger des données propres au produit, l'ARLA exige le port de lunettes de protection afin d'atténuer les risques liés à une exposition des yeux.

Il convient de souligner que, bien que la substance à l'essai utilisée dans les études d'irritation oculaire et cutanée primaires était semblable à la matière active de qualité technique (c'est-à-dire qu'elle contenait des bactéries vivantes), et donc différente de la préparation commerciale privilégiée (bactéries tuées), les résultats des études sont considérés comme acceptables; aucune autre étude n'est requise, car les produits de formulation de la préparation commerciale (Zequanox) ne sont pas importants du point de vue toxicologique et ne devraient pas contribuer au pouvoir irritant que pourrait présenter la préparation.

L'ARLA n'a pas exigé d'études de toxicité subchronique et chronique plus poussées étant donné la faible toxicité aiguë de l'AMLA et l'absence de signes d'infectivité, de toxicité ou de pathogénicité chez les animaux exposés par voie pulmonaire et par intraveineuse dans les études de toxicité et d'infectivité aiguës de niveau I.

Dans la documentation scientifique, rien n'indique que *P. fluorescens* peut entraîner des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. Les études de toxicité et d'infectivité de l'AMLA chez les rongeurs qui ont été présentées par le demandeur indiquent que le système immunitaire, après une exposition par voie orale ou pulmonaire, demeure intact et apte à transformer et à éliminer l'AMLA. D'après la valeur probante des données, aucun effet nocif pour les systèmes endocrinien et immunitaire ne devrait découler d'une exposition à Zequanox.

L'ARLA a publié les conclusions d'une recension des publications révélant plusieurs cas cliniques de septicémie liée à une transfusion, attribuable à la présence de *P. fluorescens* dans des produits sanguins ou des solutions intraveineuses contaminés, ou encore à une technique de ponction veineuse incorrecte. Comme la plupart des souches ne peuvent proliférer à la température corporelle normale, la contamination et l'apparition subséquente de la maladie sont limitées. Étant donné que le microorganisme peut proliférer à une température de 4 °C et qu'il a été isolé de la peau chez un faible pourcentage des donneurs de sang, il est considéré comme un contaminant occasionnel de sang total et de produits sanguins. En outre, *P. fluorescens* a été isolée à quelques occasions chez des patients atteints du SIDA, chez lesquels le microorganisme a causé une bactériémie, ainsi que des infections des voies urinaires, des yeux et des tissus mous. Il ne fait aucun doute que *P. fluorescens* peut être un pathogène opportuniste chez les patients atteints de cancer et les autres patients très immunovulnérables, mais elle est peu préoccupante pour les personnes dotées d'un bon système immunitaire. Elle est parfois isolée dans les expectorations des patients atteints de mucoviscidose (fibrose kystique), bien que son rôle comme facteur pathogène n'ait pas encore été élucidé.

Même si quelques cas cliniques d'infection par *P. fluorescens* ont été signalés, la plupart des ces cas étaient liés à des produits contaminés administrés par intraveineuse à des patients immunovulnérables. On estime que l'humain et les autres espèces animales sont continuellement exposés à des populations de *P. fluorescens* naturellement présentes dans l'environnement par voie cutanée et par ingestion de matières végétales feuillues, de fruits et légumes, ou d'autres organes végétaux comestibles. Étant donné l'abondance de *P. fluorescens* dans l'environnement, le nombre de cas cliniques associés à *P. fluorescens* est jugé très faible. En général, *P. fluorescens* est considéré comme l'un des membres les moins virulents de la famille des *Pseudomonaceae*, tandis que *P. aeruginosa* est le pathogène le plus courant et le plus virulent de la famille. Étant donné que la prolifération de la souche CL145A de *P. fluorescens* se produit aux températures supérieures à 37 °C, la possibilité que cette souche devienne un pathogène opportuniste chez l'humain est encore plus restreinte.

D'autres rapports faisaient état d'un cas de septicémie néonatale mortelle causée par *P. fluorescens* chez un nourrisson ne présentant aucune maladie manifeste le prédisposant à l'infection, et d'un cas d'ostéomyélite néonatale non hématogène du sternum apparue à la suite d'une sternotomie. D'autres cas associés à *P. fluorescens* ont été signalés : des lésions ostéolytiques dans les extrémités des membres supérieurs d'un patient âgé atteint de cancer et une endophtalmie consécutive à la perforation d'un œil par un ressort métallique rouillé. De plus, *P. fluorescens* est considéré comme un pathogène bactérien émergent chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin.

Une recension des publications a également révélé que des réactions immunologiques et inflammatoires de l'appareil respiratoire aux bactéries Gram négatif et aux *Pseudomonas* en particulier avaient été signalées chez des travailleurs de diverses professions. Les réactions inflammatoires de l'appareil respiratoire sont causées par divers agents, soit des endotoxines/lipopolysaccharide (LPS), des glucanes ou des acides tanniques, analogues aux bioaérosols qui sont produits par des bactéries Gram négatif. La pneumopathie d'hypersensibilité est un trouble à médiation immunitaire qui est induit par une réaction immunitaire à médiation cellulaire propre aux antigènes bactériens ou fongiques contenus dans les particules et les aérosols organiques. Les réactions cellulaires sont médiées par la liaison des LPS et des glucanes à la protéine liant les lipopolysaccharides, à l'antigène CD14 et aux récepteurs Toll. La dyspnée, la toux, la fatigue et la fièvre figuraient parmi les symptômes présentés par les travailleurs.

Il a été confirmé que les bactéries du genre *Pseudomonas* (*P. fluorescens* et *P. chlororaphis*) se retrouvaient en plus grand nombre dans l'atmosphère des salles de traitement des exploitations agricoles où on secoue les racines de valériane fraîchement récoltées et lavées afin d'accélérer le séchage. Pendant le traitement des racines de valériane, les agriculteurs pourraient être exposés à de fortes concentrations de microorganismes, de particules et d'endotoxines en suspension dans l'atmosphère qui présentent un risque de maladie respiratoire d'origine professionnelle.

La contamination microbienne des fluides utilisés pour le travail des métaux a souvent été associée à des problèmes de santé d'origine professionnelle tels que la pneumopathie d'hypersensibilité, due à l'inhalation de bactéries contenues dans les fluides sous forme d'aérosols, et l'eczéma, la dermite et la dermatite, causées par l'exposition à la microflore des fluides chez les ouvriers métallurgistes. Les bactéries du genre *Pseudomonas* représentent la majeure partie des microorganismes Gram négatifs responsables de la libération et de l'accumulation d'endotoxines dans les fluides utilisés pour le travail des métaux, donnant lieu à un risque professionnel chez les ouvriers métallurgistes.

La « maladie des humidificateurs » qui apparaît chez les travailleurs du secteur de l'imprimerie est une maladie respiratoire se manifestant par de la fièvre, des frissons, de la dyspnée et de la toux. La source de cette maladie a été confirmée : il s'agit d'une endotoxine en suspension dans l'air produite par les bactéries du genre *Pseudomonas* qui se trouvent dans l'eau contaminée d'un humidificateur.

3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle

3.2.1 Exposition professionnelle

Zequanox se présente sous forme de poudre mouillable. Il sera appliqué, dilué dans l'eau, à l'aide de matériel d'injection à dose mesurée (une méthode d'application en circuit fermé), aux eaux réceptrices destinées aux systèmes de refroidissement par eau et aux extincteurs automatiques à eau. Cependant, avant l'application, Zequanox doit être mélangé ou chargé dans des bacs-citernes ou des cuves à partir desquels il sera acheminé vers les eaux réceptrices; il s'agit d'un scénario de mélange et de chargement en circuit ouvert. Si la préparation commerciale est manipulée conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, l'exposition des travailleurs à Zequanox, qui contient comme matière active la souche CL145A de *P. fluorescens*, devrait être minime, les voies d'exposition possibles étant la peau, les poumons et, dans une certaine mesure, les yeux. Toutefois, l'ARLA ne pense pas que l'exposition professionnelle découlant des utilisations proposées (dans les systèmes de refroidissement par eau et les extincteurs automatiques à eau) sera préoccupante, compte tenu du faible profil de toxicité ou de pathogénicité de la souche CL145A de *P. fluorescens* et de la préparation commerciale associée, et parce qu'elle présume que les utilisateurs respecteront les mises en garde sur l'étiquette visant à réduire le plus possible l'exposition des travailleurs. L'exposition à l'eau traitée sera également minime, car les systèmes de refroidissement par eau et les extincteurs automatiques à eau sont fermés, semi-fermés ou confinés.

Puisque la peau intacte constitue une barrière naturelle contre l'introduction des microbes dans le corps humain, l'absorption cutanée est possible seulement si la peau est entaillée, si le microbe est un pathogène doté de mécanismes lui permettant de pénétrer ou d'infecter la peau ou si le microbe produit des métabolites pouvant être absorbés par la peau. Bien que cet AMLA n'ait pas été considéré plus particulièrement comme un agent pathogène des plaies, d'autres espèces appartenant au même genre (par exemple, *P. aeruginosa* et *P. maltophilia*) sont des pathogènes opportunistes de premier plan et l'incidence de l'AMLA dans les infections de brûlures a été bien établie dans les publications scientifiques. Même s'il est peu probable que le produit entraîne une toxicité par voie cutanée et qu'il cause une légère irritation de la peau, selon les études toxicologiques sur l'AMLA et les caractéristiques toxicologiques des produits de formulation présents dans la préparation commerciale, tous les AMLA sont considérés comme des sensibilisants potentiels. L'ARLA suppose que tous les microorganismes contiennent des substances pouvant déclencher des réactions d'hypersensibilité. L'étiquette doit comprendre des restrictions et des mesures d'atténuation des risques en vue de protéger les populations qui sont les plus susceptibles d'être exposées aux produits. Il est possible de réduire l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou manipulent les produits et d'autres travailleurs par le port de gants imperméables, d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon long, de chaussures et de chaussettes.

D'après le profil toxicologique de la souche CL145A de *P. fluorescens*, l'exposition unique à une grande quantité d'AMLA par voie pulmonaire n'est pas préoccupante. Cependant, une exposition répétitive à ce produit pourrait entraîner une hypersensibilité respiratoire. Afin de réduire l'exposition des travailleurs, il sera indiqué sur l'étiquette que les personnes qui mélangent et qui chargent Zequanox doivent porter l'équipement de protection individuel, y compris un masque ou un respirateur contre la poussière et les brouillards de pulvérisation (numéro d'approbation du MSHA ou du NIOSH de préfixe TC-21) ou un respirateur approuvé par le NIOSH muni d'un filtre N-95, R-95, P-95 ou HE pouvant retenir les produits biologiques.

D'après les résultats de l'étude d'irritation oculaire, la culture bactérienne sous forme de bouillon complet contenant la souche CL145A de *P. fluorescens* devrait causer une très faible irritation oculaire qui serait réversible. La préparation commerciale proposée pour homologation se présente sous forme de poudre, et cette forme est généralement plus irritante que les autres. Le potentiel d'exposition oculaire est le plus élevé pendant le mélange et le chargement de la préparation commerciale ainsi que pendant l'élimination des eaux traitées. Pour atténuer l'exposition des travailleurs, un énoncé d'étiquette à l'intention des personnes qui mélangent et qui chargent la préparation sous forme de poudre mouillable indiquera que le port des lunettes de protection est nécessaire.

Dans l'ensemble, l'ARLA ne pense pas que l'exposition professionnelle découlant des utilisations proposées (dans les systèmes de refroidissement par eau et les systèmes d'extincteurs automatiques à eau) sera préoccupante, compte tenu du faible profil de toxicité ou de pathogénicité de la souche CL145A de *P. fluorescens* et de la préparation commerciale associée, et parce qu'elle présume que les utilisateurs respecteront les mises en garde sur l'étiquette visant à réduire le plus possible l'exposition des travailleurs. L'exposition à l'eau traitée sera également minime, car les systèmes de refroidissement par eau et les extincteurs automatiques à eau sont fermés, semi-fermés ou confinés.

3.2.2 Exposition occasionnelle

L'exposition occasionnelle devrait être négligeable. Bien qu'il soit possible que des eaux traitées soient rejetées en milieu aquatique, les incidences sur la santé humaine associées aux activités récréatives devraient être minimes, car les concentrations de Zequanox (contenant la souche CL145A de *P. fluorescens*) au point de rejet sont réduites de façon significative par la dilution de la préparation commerciale dans les eaux rejetées et la biodégradation des bactéries et de leurs constituants.

En général, l'ARLA ne pense pas que l'exposition occasionnelle présentera un risque inacceptable, compte tenu du faible profil de toxicité ou de pathogénicité de la souche CL145A de *P. fluorescens*.

3.3 Déclarations d'incidents concernant la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour obtenir des renseignements concernant la déclaration des incidents, consultez la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/incident/index-fra.php. Une recherche d'incidents associés à la souche CL145A de *P. fluorescens* a été menée au Canada et aux États-Unis.

Au 1er février 2012, aucun incident concernant la santé ou l'environnement en lien avec des produits contenant la souche CL145A de *P. fluorescens* n'avait été déclaré à l'ARLA ni répertorié par l'Environmental Protection Agency des États-Unis ou le ministère de la réglementation des pesticides de la Californie.

3.4 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.4.1 Aliments

Puisque les produits proposés ne seront pas directement appliqués sur des aliments, il n'y a pas de risque préoccupant lié à l'exposition alimentaire des animaux ou de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, à la souche CL145A de *P. fluorescens*.

3.4.2 Eau potable

Les eaux de surface qui servent de source d'approvisionnement en eau potable peuvent être exposées à Zequanox, lequel contient l'AMLA, soit la souche CL145A de *P. fluorescens*. Cependant, l'exposition à ce microorganisme par l'eau potable ne devrait présenter aucun risque, parce que l'exposition sera négligeable et qu'aucun effet nocif n'a été observé chez les animaux exposés par voie orale dans les études de niveau I de toxicité aiguë par voie orale. En outre, sur l'étiquette, on demande aux utilisateurs d'éviter de contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation et en eau potable, ou les habitats aquatiques, lorsqu'ils nettoient l'équipement ou éliminent les déchets. De plus, il est fort probable que le traitement des eaux usées municipales empêchera le transfert des résidus à l'eau potable. Par conséquent, l'exposition possible à la souche CL145A de *P. fluorescens* par les eaux de surface ou l'eau potable est négligeable.

3.4.3 Risques d'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire chez les sous-populations sensibles

Puisque les produits proposés ne seront pas directement appliqués sur des aliments, il n'y a pas de risque préoccupant lié à l'exposition alimentaire des animaux ou de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, à la souche CL145A de *P. fluorescens*.

3.5 Limites maximales de résidus

Puisque les produits proposés ne seront pas directement appliqués sur des aliments, il n'y a pas de risque préoccupant lié à l'exposition alimentaire des animaux ou de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, à la souche CL145A de *P. fluorescens*.

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus susceptible de demeure sur les aliments lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* sous forme de limite maximale de résidus aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification. Santé Canada fixe les limites maximales de résidus en suivant une démarche scientifique, de manière à ce que la population canadienne ait accès à des aliments sûrs.

3.6 Exposition globale

Selon les données des études sur la toxicité et l'infectivité qui lui ont été présentées et d'autres renseignements pertinents dont elle dispose, l'ARLA peut affirmer avec une certitude raisonnable que, d'après les valeurs publiées, l'exposition globale aux résidus de la souche CL145A de *P. fluorescens* ne présentera aucun danger pour la population canadienne en général, y compris les nourrissons et les enfants, si l'AMLA est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette du produit. L'exposition globale comprend toutes les expositions prévues par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau potable) et les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. De plus, peu d'effets nocifs associés à l'exposition à d'autres isolats de *P. fluorescens* présents dans l'environnement ont été signalés. Même si l'utilisation de Zequanox entraîne une augmentation de l'exposition à ce microorganisme, on ne devrait pas assister à une augmentation des risques pour la santé humaine, comme l'indique la faible toxicité révélée dans les études de toxicité par les voies cutanée et pulmonaire.

3.7 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné les données existantes concernant les effets cumulatifs des résidus et d'autres substances ayant un mécanisme commun de toxicité. Ces données renseignaient notamment sur les effets cumulatifs chez les nourrissons et les enfants de tels résidus et d'autres substances ayant un mécanisme commun de toxicité. Outre les souches de *P. fluorescens* naturellement présentes dans l'environnement, l'ARLA ne connaît pas d'autres microorganismes ou substances possédant le même mécanisme de toxicité que la matière active. On ne prévoit pas d'effets cumulatifs en cas d'interaction de résidus de la souche CL145A de *P. fluorescens* avec des souches apparentées à cette espèce microbienne.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Concentration prévue dans l'environnement
Les concentrations minimales, maximales et moyennes prévues dans l'environnement au point de rejet de trois installations hydroélectriques bâties sur le fleuve Colorado ont été calculées d'après une dose d'application maximale de 200 mg m.a./L de préparation commerciale et un scénario où toute l'eau de refroidissement est traitée simultanément (voir le tableau 2 de l'annexe I).

Estimer le débit total du fleuve à l'aide du débit des turbines de barrages hydroélectriques donne une estimation prudente, puisque cette méthode peut ne pas tenir compte des autres débits provenant des évacuateurs de crues et des autres eaux de débordement qui ne sont pas employés pour la mise en marche les turbines. Par conséquent, les valeurs estimatives de débit dans les calculs des CPE sont théoriquement plus faibles que le débit fluvial réel. Il n'est pas nécessaire non plus de traiter toute l'eau de refroidissement simultanément, ce qui réduirait la quantité d'AMLA rejeté dans le courant fluvial. Étant donné que ces facteurs ne sont pas pris en compte, la CPE est surestimée, ce qui donne lieu à une estimation prudente.

D'après les CPE calculées, il est raisonnable de s'attendre à ce que l'utilisation de Zequanox dans les barrages hydroélectriques puisse être gérée de telle sorte que la CPE moyenne provenant des eaux traitées rejetées ne dépasse pas 1 mg m.a./L.

Biodégradation
Une étude a été réalisée sur l'efficacité des bactéries vivantes de la souche CL145A de *P. fluorescens* contre les moules zébrées. Deux essais ont été effectués, l'un avec une concentration de 105 ppm et l'autre, de 120 ppm (en masse de bactéries par volume d'eau). Les suspensions à l'essai ont d'abord été mélangées, puis maintenues dans de l'eau oxygénée en continu. Sur une période de 24 heures, aux temps 0, 3, 6, 12 et 24 heures après le mélange, les moules de chaque groupe de trois pots en verre pots contenant environ 100 moules chacun ont été exposées aux suspensions prémélangées. La mortalité a été évaluée après une exposition de 24 heures aux suspensions à l'essai.

Les données du tableau 3 de l'annexe I indiquent une perte d'efficacité propre aux bactéries vivantes de la souche CL145A de *P. fluorescens* contre les moules zébrées sur une période de 24 heures après que les suspensions ont été mises dans de l'eau constamment oxygénée. Ces résultats concordent avec le fait que la matière active de Zequanox se dégrade rapidement en milieu aquatique.

La matière active de Zequanox, des bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens*, est constituée de bactéries qui ont été tuées. Ces bactéries tuées devraient se dégrader rapidement en milieu aquatique, comme c'est généralement le cas pour les types de matières organiques qui composent les bactéries.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

La toxicité aiguë par voie orale des bactéries tuées de la souche CL145A de *P. fluorescens* pour les canards colvert (*Anas platyrhynchos*) âgés de 18 semaines a été évaluée sur une période de 14 jours (voir le tableau 4 de l'annexe I). Des bactéries tuées de la souche CL145A de *P. fluorescens* (sous une forme très concentrée de Zequanox) ont été administrées aux oiseaux, par gavage, à raison de 2 000 mg p.s./kg p.c. Aucun cas de mortalité ni effet nocif n'ont été constatés pendant l'étude. La DL_{50} de l'exposition aiguë par voie orale pendant 14 jours ainsi que la DSEO ont été établies à plus de 2 000 mg p.s./kg p.c.

Bien que l'étude citée ci-dessus n'ait pas satisfait aux exigences en matière de données parce qu'elle n'a pas mis en évidence que la souche CL145A de *P. fluorescens* n'est pas pathogène pour les espèces aviaires, elle a permis d'établir que cette souche prolifère dans une fourchette de températures de 4 à 37 °C et qu'elle ne devrait pas proliférer à 41 °C. La température interne de la faune aviaire varie généralement de 40 à 42 °C. Par conséquent, la prolifération microbienne chez les oiseaux devrait être minime. On retrouve couramment des espèces du genre *Pseudomonas* dans le sol et les eaux de surface. L'utilisation proposée de Zequanox ne devrait pas accroître de façon significative l'abondance naturelle de la population de *P. fluorescens* dans l'environnement. Étant donné la fourchette des températures auxquelles *P. fluorescens* prolifère et l'introduction relativement faible de cette espèce dans l'environnement par suite de l'utilisation proposée de la préparation commerciale, qui contient uniquement la souche CL145A de *P. fluorescens*, la préparation ne devrait pas causer d'effet nocif pour la santé chez les espèces aviaires.

D'après les données présentées conformément aux exigences de la partie M4 en matière d'essais sur la santé et la sécurité humaines, il a été établi que la souche CL145A de *P. fluorescens* (contenant des bactéries vivantes) n'était ni toxique ni pathogène pour les mammifères par les voies orale, pulmonaires et cutanée.

Aucune donnée ni demande d'exemption accompagnée d'une justification n'a été présentée concernant le risque d'effets nocifs pour les arthropodes terrestres et les invertébrés terrestres non arthropodes non ciblés. Cependant, étant donné que ces organismes devraient être exposés à l'AMLA à un degré significativement moindre que les organismes aquatiques non ciblés d'après l'utilisation proposée et que la toxicité a été adéquatement évaluée chez les substituts des organismes aquatiques utilisés, aucune donnée n'est exigée pour déterminer le risque d'effets nocifs pour les arthropodes terrestres et les invertébrés terrestres non arthropodes non ciblés.

Aucune donnée ni demande d'exemption accompagnée d'une justification n'a été présentée concernant le risque d'effets nocifs pour les végétaux terrestres non ciblés. On s'attend toutefois à ce que les végétaux terrestres soient exposés à l'AMLA à un degré significativement moindre que les organismes aquatiques non ciblés d'après l'utilisation proposée. Les végétaux terrestres devraient aussi être moins sensibles sur le plan toxicologique aux bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* que les poissons, les arthropodes aquatiques et les invertébrés aquatiques non arthropodes, parce qu'ils sont apparentés plus étroitement à l'organisme nuisible ciblé et que la toxicité de cet organisme a été évaluée de façon adéquate. Par conséquent, aucune donnée n'est exigée pour déterminer le risque d'effets nocifs pour les végétaux terrestres non ciblés.

Il est peu probable que des effets nocifs pour les organismes terrestres non ciblés découlent d'une possible pathogénicité de l'AMLA, qui est constitué de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* dont seulement une quantité résiduelle de bactéries vivantes (moins de 100 UFC/g) survivront au processus d'inactivation. L'utilisation proposée de la préparation commerciale n'augmentera pas de manière significative l'abondance naturelle des bactéries vivantes de *P. fluorescens*.

D'après l'ensemble des données et des renseignements existants concernant les effets des bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* sur les organismes terrestres non ciblés, il existe une certitude raisonnable que l'utilisation proposée de Zequanox ne causera aucun effet nocif chez les oiseaux, les mammifères sauvages, les arthropodes terrestres, les invertébrés terrestres non arthropodes et les végétaux terrestres.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Plusieurs études ont été présentées pour évaluer les dangers liés à l'AMLA pour les organismes non ciblés. Ces études examinaient des espèces de poissons, des invertébrés arthropodes pélagiques et benthiques ainsi que des invertébrés aquatiques non arthropodes.

Des études de toxicité de quatre jours ont été réalisées avec la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), la tête-de-boule (*Pimephales promelas*), le saumon quinnat (*Oncorhynchus tshawytscha*) et le cyprinidé *Pogonichthys macrolepidotus*, qui ont été exposés à Zequanox (contenant 50 % p/p de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens*) dans des conditions de renouvellement périodique. La CL_{50} de 4 jours a varié de 59,09 à 569,9 mg m.a./L; la truite arc-en-ciel a été l'espèce la plus sensible à l'essai. Une étude de toxicité ou de pathogénicité de 30 jours a aussi été menée avec la tête-de-boule. Les sujets ont été exposés soit à un concentré de bactéries vivantes contenant 8 g p.s./L de bactéries *P. fluorescens* vivantes ($3,8 \times 10^9$ UFC/ml), soit à un concentré de bactéries inactivées contenant 8 g p.s./L de bactéries *P. fluorescens* inactivées ($3,8 \times 10^3$ UFC/ml) dans les conditions de renouvellement périodique. On a constaté de la mortalité dans le groupe de sujets exposés au concentré de bactéries vivantes. La mortalité a été attribuée à une insuffisance respiratoire consécutive à des dommages aux branchies et pourrait être un signe de pathogénicité associée à l'AMLA, la souche CL145A de *P. fluorescens*. La CL_{50} de 30 jours obtenue pour le concentré de bactéries vivantes a été de

14,7 mg m.a./L. Il n'a pas été possible de calculer la CL_{50} de 30 jours pour MOI-401 à cause du taux de mortalité relativement bas.

Dans une étude de toxicité de 14 jours, les sujets d'une espèce dulcicole, *Hyalella azteca*, ont été exposés soit à des bactéries tuées (biotoxine active) de la souche CL145A de *P. fluorescens*, soit à des bactéries de la même souche tuées et soumises à un traitement thermique (biotoxine inactive). Le taux de mortalité du groupe de sujets de l'espèce *H. azteca* traités avec 100 ou 200 ppm de la substance à l'essai constituée de bactéries tuées actives (3,3 à 26,7 %) a été semblable au taux de mortalité du groupe mis en présence de bactéries tuées et soumises à un traitement thermique (10 à 23,3 %). Les bactéries de la souche CL145A de *P. fluorescens* tuées et soumises à un traitement thermique ont également entraîné chez cet organisme des taux de mortalité semblables à celui observé dans le groupe témoin positif de moules zébrées, ce qui semble indiquer que la sensibilité peut être attribuée en majeure partie, si ce n'est en totalité, à la présence des matières organiques de bactéries mortes plutôt qu'à l'activité de la biotoxine tueuse de moules. Aux concentrations et aux conditions de l'étude qui sont mortelles pour les moules zébrées, l'espèce *H. azteca* semble être sensible aux bactéries tuées de la souche CL145A de *P. fluorescens*. La CL_{50} de 48 heures était supérieure à 200 ppm.

Dans une étude de toxicité de dix jours, des cladocères de l'espèce *Daphnia magna* ont été exposés pendant 48 heures à 200 ppm de bactéries irradiées de la souche CL145A de *P. fluorescens*, dans l'eau, sans renouvellement, puis observés pendant huit jours. Il ne semble pas que Zequanox soit toxique pour cette espèce. La CL_{50} de 48 heures pour les bactéries irradiées de la souche CL145A de *P. fluorescens* était supérieure à 200 ppm. Dans une étude de toxicité de deux jours, des cladocères (*D. magna*) ont été exposés à Zequanox (contenant 50 % p/p de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens*) sans renouvellement. Établie d'après l'immobilité, la CE_{50} de deux jours était de 143,59 mg m.a./L.

Bien que les études présentées sur les moules non ciblées (diverses espèces autres que la moule zébrée) n'aient pas adéquatement évalué la toxicité, il a été établi qu'aucun effet toxique découlant d'expositions à 100 mg/L de bactéries vivantes de la souche CL145A de *P. fluorescens* n'a été observé chez les moules adultes. Par conséquent, il est peu probable que cette souche puisse nuire à tout stade du cycle vital des moules non ciblées, car la CPE pour l'utilisation proposée dans les barrages hydroélectriques est de 1 mg m.a./L, soit une concentration 100 fois plus faible que celle utilisée dans les études, à laquelle ont été exposées diverses espèces de moules adultes sans entraîner d'effet.

Aucune donnée n'a été présentée pour l'évaluation de la toxicité des bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* pour les plantes aquatiques. Malgré le fait que les plantes aquatiques devraient être soumises à des expositions semblables à celles des autres organismes aquatiques non ciblés et qu'il existe un potentiel d'effets nocifs, il est très peu probable que ces plantes soient plus à risque que les poissons, les arthropodes aquatiques ou les invertébrés aquatiques non arthropodes suite à une exposition à l'AMLA, parce que ces animaux sont apparentés plus étroitement à l'organisme nuisible ciblé et que les données toxicologiques les concernant sont suffisantes.

On ne pense pas que des effets nocifs pour les organismes aquatiques non ciblés découleront d'une possible pathogénicité de l'AMLA. Cependant, l'AMLA est constitué de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* dont seulement une quantité résiduelle de bactéries vivantes (moins de 100 UFC/g) survivront au processus d'inactivation. L'utilisation proposée de la préparation commerciale n'augmentera pas de manière significative l'abondance naturelle des bactéries vivantes de l'espèce *P. fluorescens*. Par conséquent, aucune autre donnée n'est exigée pour évaluer le potentiel d'effets nocifs pour les plantes aquatiques non ciblées.

La toxicité de l'AMLA a été évaluée pour les poissons dulcicoles et estuariens ainsi que pour les espèces *D. magna* et *H. azteca*. Le critère d'effet présentant la toxicité la plus élevée a été la CL_{50} de 96 heures, laquelle s'est élevée à 59,09 mg m.a./L pour *O. mykiss*. La pathogénicité de l'AMLA pour les organismes aquatiques non ciblés n'a pas été évaluée. Cependant, aucune autre donnée n'est exigée, car l'AMLA est constitué de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* dont seule une quantité résiduelle de bactéries vivantes (moins de 100 UFC/g) devrait survivre au processus d'inactivation. L'utilisation proposée de la préparation commerciale n'augmentera pas de manière significative l'abondance naturelle des bactéries vivantes de l'espèce *P. fluorescens*.

4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour obtenir des renseignements concernant la déclaration des incidents, consultez la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/incident/index-fra.php. Seuls les incidents dans lesquels un lien a été établi entre le pesticide et les effets (le lien de causalité doit être qualifié de « très probable », « probable » ou « possible » au Canada, ou de « *highly probable* », « *probable* » et « *possible* » aux États-Unis) sont retenus aux fins de l'évaluation.

Au 22 février 2012, aucun incident touchant l'environnement n'était répertorié ni dans la base de données de l'ARLA sur les incidents déclarés ni dans l'Ecological Incident Information System de l'Environmental Protection Agency des États-Unis relativement aux produits contenant la souche CL145A de *P. fluorescens* destinés à une utilisation comme pesticides, y compris la préparation commerciale MOI-401 homologuée par l'Environmental Protection Agency qui contient comme matière active la souche CL145A de *P. fluorescens*.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Des données provenant d'un essai exhaustif à l'échelle opérationnelle réalisé à la centrale électrique de DeCew II d'Ontario Power Generation ont été fournies pour Zequanox en plus de données provenant d'un certain nombre d'essais menés en laboratoire et à petite échelle. Dans l'essai à l'échelle réelle, on a observé les larves de moules zébrées au stade de croissance au cours duquel elles forment des colonies et se fixent aux surfaces (c'est-à-dire les pédivéligères et

les juvéniles), et la mortalité après le traitement chez les moules adultes déposées dans des boîtes à bioessai et les moules adultes fixées aux surfaces dans une cage grillagée. L'essai à grande échelle comportait un traitement de Zequanox à une concentration de 67 mg/L m.a.pendant six heures. Au terme de l'essai, le taux de mortalité avait atteint 88 % chez les larves de moules qui s'étaient fixées aux plaques de colonisation. Les moules adultes dans les boîtes à bioessai ont été moins touchées par Zequanox, le taux de mortalité étant de 10 %, tandis que les moules zébrées adultes fixées à la cage grillagée n'ont pas été tuées par le traitement de Zequanox.

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

Les données présentées ont permis d'établir que Zequanox est efficace pour prévenir les salissures causées par les moules zébrées dans les conduites d'adduction d'eau des barrages hydroélectriques et des centrales électriques lorsque le produit est appliqué en continu à raison de 50 à 200 mg/L m.a. pendant 6 à 24 heures.

5.2 Durabilité

5.2.1 Recensement des solutions de remplacement

Zequanox fournira une nouvelle matière active pour la lutte contre les salissures causées par les moules zébrées et les moules quaggas dans les barrages hydroélectriques et les centrales électriques. L'avantage de premier plan de la souche CL145A de *P. fluorescens* comme matière active est qu'elle ne crée pas de sous-produits indésirables, comme les trihalométhanes, qui peuvent être produits pendant le traitement aux biocides contenant du chlore ou du brome. Les méthodes physiques d'enlèvement des moules zébrées, comme l'enlèvement au grattoir, constitue un moyen de lutte contre les salissures causées par les moules zébrées. Cependant, recourir fréquemment au grattage des conduites est peu pratique, coûteux et peut les endommager. Il existe plusieurs biocides actuellement homologués pour la lutte contre les moules zébrées, contenant des composés d'ammonium quaternaire ou des produits chimiques à base de brome ou de chlore, des oxydants. L'ozonation est un autre type de traitement, mais son utilisation est restreinte. Toutefois, certains de ces traitements ne sont destinés qu'aux systèmes de refroidissement par eau en recirculation et non en circuit ouvert. Une liste de ces produits est présentée au tableau 5 de l'annexe I.

5.2.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

Zequanox devrait être compatible avec le fonctionnement habituel des barrages hydroélectriques et des circuits de refroidissement par eau des centrales électriques. En raison de la grande quantité de matières organiques ajoutées à l'eau pendant le traitement à Zequanox, on pense qu'un traitement jumelant des biocides oxydants comme le chlore ou le brome ne serait pas réalisable.

5.2.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance

On ne croit pas que l'acquisition d'une résistance à Zequanox présentera un problème dans les barrages hydroélectriques et les centrales électriques.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La gestion des substances toxiques s'inspire de la Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral, qui recommande une approche préventive et prudente à l'égard des substances qui pénètrent dans l'environnement et qui pourraient nuire à la santé humaine ou à l'environnement. La Politique oriente les décideurs et présente un cadre de gestion scientifique afin que les programmes fédéraux demeurent conformes à ses objectifs. L'un des principaux objectifs de gestion est d'éliminer quasi totalement de l'environnement les substances toxiques qui sont générées surtout par l'activité humaine et qui sont persistantes et bioaccumulables. La Politique désigne ces substances sous le nom de « substances de la voie 1 ».

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Zequanox et *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA, qui en a conclu que :

- *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique ne répond pas aux critères de la voie 1 : la matière active étant un organisme biologique, elle n'est pas assujettie aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.

Par conséquent, l'utilisation proposée de la souche CL145A de *P. fluorescens* de qualité technique ne devrait pas donner lieu à l'introduction de substances de la voie 1 dans l'environnement.

---

5 Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

6.2 Produits de formulation préoccupants pour la santé

La souche CL145A de *P. fluorescens* de qualité technique et la préparation commerciale associée, Zequanox, ne contiennent aucun contaminant préoccupant pour la santé ou l'environnement indiqué sur la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, partie II, volume 139, numéro 24, pages 2 641 à 2 643).

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les produits de formulation et les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La préparation commerciale Zequanox et *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement indiqués dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation des produits de formulation contenus dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de façon continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

---

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2 641 à 2 643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la Gazette du Canada, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1 611 à 1 613 : Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 Avis d'intention NOI2005-01 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires*.

8 Directive d'homologation DIR2006-02 : *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué

Les données de caractérisation obtenues pour *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique et Zequanox ont été jugées adéquates pour l'évaluation des risques que ces produits pourraient présenter pour la santé humaine et l'environnement. La matière active de qualité technique a été caractérisée, et les spécifications ont été étayées par des analyses effectuées sur un nombre suffisant de lots.

7.2 Santé et sécurité humaines

Les études de toxicité et d'infectivité aiguës présentées à l'appui de la souche CL145A de *P. fluorescens* ont été jugées suffisamment exhaustives pour permettre la prise d'une décision sur l'homologation à l'égard des utilisations intérieures. La souche CL145A de *P. fluorescens* présentait une toxicité modérée chez le rat lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse. Il y avait absence de toxicité et d'effets nocifs significatifs après l'exposition par voie orale, pulmonaire ou cutanée à la souche CL145A de *P. fluorescens*, et l'AMLA n'était pas infectant par les voies pulmonaire et intraveineuse, le profil d'élimination étant établi au jour 21.

L'irritation oculaire et cutanée attribuable à la souche CL145A de *P. fluorescens* contenue dans une préparation n'a pas été abordée dans les études sur les animaux. D'après les résultats des études présentées, la culture bactérienne de la souche CL145A de *P. fluorescens*, laquelle est semblable au produit technique, devrait causer une très faible irritation des yeux. Comme Zequanox se présente sous forme de poudre mouillable, on pense qu'il provoquera une irritation plus grave que le produit technique. Cependant, aucune autre étude n'est exigée, car la préparation commerciale n'est pas composée d'ingrédients préoccupants sur le plan toxicologique.

Lorsque les utilisateurs manipulent l'AMLA conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, ils peuvent être exposés par voie cutanée, par voie oculaire et par voie pulmonaire, la principale voie d'exposition chez les travailleurs étant la voie cutanée et, dans une moindre mesure, la voie pulmonaire (par inhalation). Les mises en garde figurant sur l'étiquette des produits et le port de l'équipement de protection individuel, qui comprend des lunettes de protection, atténueront suffisamment les risques liés à une exposition.

Bien qu'il soit possible que la souche CL145A de *P. fluorescens* soit un sensibilisant, l'exposition par inhalation et par voie cutanée n'est pas préoccupante si les personnes qui chargent le produit portent, outre l'équipement de protection individuel approprié, un respirateur contre la poussière et les brouillards de pulvérisation, comme le précisera l'étiquette de la préparation commerciale. L'étiquette comportera par ailleurs une mise en garde avertissant les utilisateurs que la préparation commerciale peut causer une sensibilisation.

Puisque ces produits ne sont pas directement appliqués sur des aliments, il n'y a pas de risque préoccupant lié à l'exposition alimentaire de la population générale (y compris les nourrissons et les enfants) et des animaux. Il n'est donc pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus pour la souche CL145A de *P. fluorescens*.

7.3 Risques pour l'environnement

Les études sur le devenir dans l'environnement, les essais sur les organismes non ciblés, les justifications scientifiques et les publications pertinentes présentées en faveur de la souche CL145A de *P. fluorescens* ont été jugées suffisamment exhaustives pour permettre la prise d'une décision d'homologation. L'utilisation de Zequanox, qui contient la souche CL145A de *P. fluorescens*, ne devrait pas présenter de risque pour les oiseaux, les mammifères, les arthropodes, les poissons et les végétaux si le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est respecté. Aucune autre étude sur le devenir dans l'environnement ou sur les effets chez les organismes non ciblés n'est nécessaire à la prise de décision concernant l'homologation de Zequanox pour utilisation dans les barrages hydroélectriques.

À titre de mise en garde, l'étiquette de Zequanox précise que la quantité d'eaux traitées rejetées par rapport au débit fluvial total ne doit pas dépasser le rapport de 1:200.

7.4 Valeur

Les données présentées à l'appui de l'homologation de Zequanox ont été adéquates pour montrer l'efficacité du produit contre les salissures causées par les moules zébrées dans les conduites d'adduction d'eau des barrages hydroélectriques et des centrales électriques lorsqu'il est administré en continu à raison de 50 à 200 mg/L de matière active. Le traitement de Zequanox devrait être compatible avec les activités régulières des barrages hydroélectriques et des centrales électriques. Aucun effet nocif n'a été observé au cours de l'essai à grande échelle. Zequanox constitue une solution de rechange aux traitements ayant recours à des biocides qui contiennent des halogènes, lesquels peuvent produire des sous-produits indésirables comme des trihalométhanes.

8.0 Décision d'homologation proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation de *Pseudomonas fluorescens* de qualité technique et Zequanox, contenant comme matière active de qualité technique la souche CL145A de *P. fluorescens*, pour la suppression des moules de la famille des Dreissénidés (moule zébrée et moule quagga) dans les barrages hydroélectrique.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

Liste des abréviations

AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARNr	acide ribonucléique ribosomique
CB	culture bactérienne
CL_{50}	concentration létale pour 50 % des sujets
cm	centimètre
CE_{50}	concentration efficace pour 50 % de la population
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale pour 50 % des sujets
DSEO	dose sans effet observé
g	gramme
IMI	indice maximal d'irritation
kg	kilogramme
L	litre
m.a.	matière active
mg	milligramme
ml	Millilitre
MSHA	Mine Safety and Health Administration
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
p.c.	poids corporel
pi^3/s	pied cube par seconde
p/p	rapport en poids
ppm	partie par million
p.s.	poids sec
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
UFC	unité formatrice de colonies
v/v	rapport en volume

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité et infectivité de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* et de la préparation commerciale associée (Zequanox)

Type d'étude	Espèce, souche et dose	Résultats	Effets significatifs et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Toxicité et infectivité aiguës de la souche CL145A de *P. fluorescens*				
Toxicité aiguë par voie orale	Rat Sprague-Dawley (3 femelles), 5 000 mg/kg p.c. ou équivalant à 2,42 × 10^7 UFC de l'AMLA/kg p.c.	DL_{50} > 2,42 × 10^7 UFC de la souche CL145A de *P. fluorescens*/kg p.c.	Mortalité nulle; aucun effet sur la prise pondérale, ni signe clinique de toxicité liée au traitement. Aucune anomalie observée. à l'autopsie. **NON TOXIQUE** **ACCEPTABLE**	1877674
Toxicité et infectivité aiguës par voie pulmonaire	Rat Sprague-Dawley, 47/sexe Groupe I : 5/sexe, groupe témoin de sujets non traités Groupe II : 4/sexe, groupe témoin de sujets non exposés, mais logés avec les sujets exposés Groupe III : 5/sexe, 0,1 ml de bactéries inactivées, 0 UFC de la souche CL145A de *P. fluorescens*/animal Groupe IV : 33/sexe, 0,1 ml, 3,4 × 10^8 UFC de la souche CL145A de *P. fluorescens*/animal	DL_{50} > 3,4 × 10^8 UFC de la souche CL145A de *P. fluorescens*/animal	Aucun cas de mortalité signalé; des signes d'émaciation ou de réduction de l'activité ont été constaté chez 1 mâle et 3 femelles du groupe IV. Les animaux auraient éliminé complètement la substance à l'essai au jour 21. **NON TOXIQUE, NON INFECTANTE** **ACCEPTABLE**	1975589
Toxicité aiguë par inhalation	Rat Sprague-Dawley 5/sexe, à 2,25 mg/ml	CL_{50} > 2,25 mg/L	Aucun signe clinique n'a été déclaré et la prise pondérale n'a pas été touchée. Aucune anomalie n'a été constatée à l'autopsie. **NON TOXIQUE** **ACCEPTABLE**	1985086

Type d'étude	Espèce, souche et dose	Résultats	Effets significatifs et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Toxicité et infectivité aiguës de la souche CL145A de *P. fluorescens*				
Infectivité par voie intraveineuse	Rat Sprague-Dawley, 40/sexe Groupe I : 5/sexe, groupe témoin de sujets non traités Groupe II : 5/sexe, 0,1 ml de CB inactive Groupe III : 15/sexe, 0,1 ml de CB fournie Groupe IV : 15/sexe, 10^7 UFC de CB repiquée de la souche CL145A de *P. fluorescens*/animal	Sans objet	- Aucun cas de mortalité dans les groupes I et II. - 16 cas de mortalité non prévue dans le groupe III (5 mâles et 11 femelles) et 5 (5 femelles), dans le groupe IV. La toxicité était probablement due à quelque agent thermolabile présent dans la culture qui était présent dans l'ancienne culture à une concentration plus élevée que dans l'AMLA de la nouvelle culture. - De plus, la posologie n'a pas été ajustée en fonction du poids corporel et cela pourrait expliquer la mortalité plus élevée chez les femelles. - La prise pondérale dans les groupes I, II et III aurait été identique. Toutefois, les mâles ont pris moins de poids dans le groupe IV que dans les autres groupes, tandis que les femelles ont pris davantage de poids dans le groupe IV que dans les autres groupes. - À l'autopsie, on a constaté une coloration grise des reins chez un mâle du groupe I, et une coloration anormale des poumons, du foie et/ou de la rate chez 4 mâles et 6 femelles du groupe III. - Dans le groupe IV, une hypertrophie des nœuds lymphatiques chez un mâle et une coloration anormale des poumons chez une femelle ont été signalées. - L'AMLA aurait été présent dans le sang des animaux soumis à l'étude qui ont été sacrifiés au jour 0, et a été récupéré surtout dans les poumons, les noeuds lymphatiques mandibulaires, la rate, les reins et le foie chez les animaux qui sont morts avant le sacrifice. - Bien que les animaux exposés à la substance à l'essai n'aient pas tous éliminé complètement l'AMLA au jour 21, un profil d'élimination général a pu être établi.	1975585

Type d'étude	Espèce, souche et dose	Résultats	Effets significatifs et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Toxicité et infectivité aiguës de la souche CL145A de *P. fluorescens*				
			NON INFECTANTE ACCEPTABLE	
Toxicité aiguë par voie cutanée	Rat Sprague-Dawley, 5/sexe; MOI-401, à raison de 5,21 ml/kg (5 050 mg/kg ou $2,45 \times 10^7$ UFC/kg p.c.)	$DL_{50} > 2,45 \times 10^7$ UFC/kg p.c.	Aucun cas de mortalité n'a été signalé pendant l'étude. Aucun signe clinique de toxicité n'a été déclaré. Le seul signe d'irritation cutanée, un érythème, a été constaté chez un animal au jour 1. Aucun effet sur la prise pondérale n'a été observé, sauf chez deux animaux, qui ont soit perdu du poids, soit conservé leur poids pendant la première semaine. Aucune anomalie observable à l'autopsie. **NON TOXIQUE ACCEPTABLE**	1975591
Irritation aiguë par voie cutanée	Lapin néo-zélandais blanc albinos, 1 mâle et 2 femelles ; $2,35 \times 10^6$ UFC dans 0,5 ml	Indice d'irritation primaire de 0,3	Considérée comme légèrement irritante, d'après l'indice à l'observation de 72 heures uniquement. **LÉGÈREMENT IRRITANTE** **ACCEPTABLE**	1877666
Irritation oculaire	Lapin néo-zélandais blanc albinos, 0,1 ml de MOI-401 ou $4,7 \times 10^5$ UFC de *P. fluorescens*		Aucun effet oculaire n'a été signalé 24 heures après l'instillation d'après la cote d'irritation maximale de 12,0 à 1 heure. **TRÈS FAIBLE IRRITATION** **ACCEPTABLE** Le port de lunettes de protection est recommandé aux personnes qui appliquent le produit afin de réduire les risques de contact.	1877663

Tableau 2 **Débit des eaux de refroidissement des barrages hydroélectriques situés sur le fleuve Colorado, débit du rejet des turbines, proportion d'eau de refroidissement par turbine (au débit maximal) et concentration maximale de Zequanox dans les eaux du fleuve au point de rejet**

Barrage hydro-électrique	Débit min. du rejet des turbines (pi³/s)[1]	Débit max. du rejet des turbines (pi³/s)	Débit quotidien min. moyen du rejet des turbines pi³/s)	Débit total de l'eau de refroidis-sement (pi³/s)	Débit min. de l'eau de refroidis-sement par rapport au débit du rejet des turbines (%)	Débit max. de l'eau de refroidis-sement par rapport au débit du rejet des turbines (%)	Conc. min. au point de rejet[2] (mg m.a./L)	Conc. max. au point de rejet (mg m.a./L)	Conc. moy. au point de rejet (mg m.a./L)
Hoover	1 330	52 800	9 989	47,5	0,09	3,57	0,18	7,15	0,95
Davis	4 930	25 000	8 685	36,3	0,15	0,74	0,29	1,47	0,84
Parker	1 370	20 000	5 932	11,0	0,06	0,80	0,11	1,61	0,37

[1] Pieds cubes par seconde (pi³/s) = 28,32 L/s

[2] Point de rejet : concentration prévue dans l'environnement (CPE) au point de rejet

Tableau 3 **Toxicité des bactéries vivantes de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens* après recirculation dans des pots pendant 0, 3, 6, 12 et 24 heures avant exposition des moules zébrées; mortalité des moules zébrées à 23 °C après une exposition de 24 heures à des bactéries vivantes de la souche CL145A de *Pseudomonas fluorescens*, à raison de 120 ppm dans l'essai 1 et de 105 ppm dans l'essai 2**

Durée de la recirculation dans les pots soumis à l'oxygénation et nombre de moules présentes (heure)	Groupe de traitement	Mortalité moyenne ± écart-type (n = 3)[1] (%)	
		Essai 1	Essai 2
0	Groupe témoin non traité	1,0	1,0
	Groupe traité	52,3 ± 6,0	97,7 ± 1,5
3	Groupe témoin non traité	1,0	1,0
	Groupe traité	46,3 ± 10,7	94,7 ± 3,5
6	Groupe témoin non traité	0	0
	Groupe traité	35,3 ± 6,5	94,0 ± 1,0
12	Groupe témoin non traité	2,0	0,0
	Groupe traité	22,0 ± 13,0	69,5 ± 6,7
24	Groupe témoin non traité	1,0	0
	Groupe traité	1,0 ± 1,0	7,0 ± 12,1

[1] Le taux de mortalité significativement plus élevé obtenu avec la dose la plus faible de bactéries vivantes de la souche CL145A de *P. fluorescens* dans la suspension de l'essai 2 représente la variabilité entre les sources de moules utilisées d'un essai à un autre.

Tableau 4 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Organismes terrestres				
Vertébrés				
Oiseaux (canard colvert)	Orale	Un groupe d'oiseaux (5 mâles et 5 femelles) exposés par gavage à 2 000 mg de bactéries tuées de la souche CL145A de *P. fluorescens*/kg p.c. Un groupe témoin négatif (5 mâles et 5 femelles) exposé à de l'eau distillée	Aucun cas de mortalité ou signe évident de toxicité liés au traitement n'a été signalé dans les groupes expérimentaux exposés aux bactéries tuées de la souche CL145A de *P. fluorescens*. La pathogénicité n'a pas été évaluée. Aucun effet sur le poids corporel ou la consommation alimentaire qui soit lié au traitement n'a été signalé dans cette étude. DL_{50} aiguë orale (14 j) > 2 000 mg/kg p.c. UFC/kg p.c. DSEO > 2 000 mg/kg p.c. UFC/ kg p.c. **ACCEPTABLE**	1881315
	Pulmonaire	Aucune demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai n'a été déposée. Cependant, puisque l'exposition des oiseaux par voie pulmonaire devrait être négligeable et compte tenu de l'absence de toxicité dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale, le demandeur a été exempté de présenter une étude sur l'exposition de la faune aviaire par la voie pulmonaire.		
Mammifères sauvages	D'après les données présentées conformément aux exigences de la partie M4 en matière d'essais sur la santé et la sécurité humaines, il a été établi que la souche CL145A de *P. fluorescens* (contenant des bactéries vivantes) n'était pas toxique pour les mammifères par les voies orale, pulmonaires et cutanée, et n'était pas pathogène par les voies pulmonaires et intraveineuse. Aucune autre donnée n'est exigée pour l'évaluation du risque d'effets nocifs pour les mammifères sauvages non ciblés.			

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Invertébrés				
Arthropodes				
Arthropodes terrestres	Aucune demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai n'a été déposée. Cependant, comme ces organismes devraient être exposés à l'AMLA à un degré significativement moindre que les organismes aquatiques non ciblés d'après l'utilisation proposée et que la toxicité a été adéquatement évaluée chez les organismes aquatiques substituts utilisés, aucune donnée n'est exigée pour l'évaluation du risque d'effets nocifs pour les arthropodes terrestres non ciblés.			
Non-arthropodes				
Invertébrés terrestres non arthropodes	Aucune demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai n'a été déposée. Cependant, comme ces organismes devraient être exposés à l'AMLA à un degré significativement moindre que les organismes aquatiques non ciblés d'après l'utilisation proposée et que la toxicité a été adéquatement évaluée chez les substituts des organismes aquatiques utilisés, aucune donnée n'est exigée pour l'évaluation du risque d'effets nocifs pour les invertébrés terrestres non arthropodes non ciblés.			
Végétaux				
Végétaux	Aucune demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai n'a été déposée. Cependant, les végétaux terrestres devraient être exposés à l'AMLA à un degré significativement moindre que les organismes aquatiques non ciblés d'après l'utilisation proposée et devraient aussi être moins sensibles du point de vue toxicologique aux bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* que les poissons, les arthropodes aquatiques et les invertébrés aquatiques non arthropodes, parce que ces organismes sont apparentés plus étroitement à l'organisme nuisible ciblé et que la toxicité de cet organisme a été adéquatement évaluée. Par conséquent, aucune donnée n'est exigée pour l'évaluation du risque d'effets nocifs pour les végétaux terrestres non ciblés.		

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Organismes aquatiques				
		Vertébrés		
Poissons	*Oncorhynchus mykiss*, 4 jours, renouvellement périodique	5 groupes (3 réplicats par groupe; 10 par répétition) ont été exposés à 25, 50, 100, 200 ou 400 mg de m.a./L de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* (50 % p/p), dans des conditions de renouvellement périodique. Un groupe témoin négatif (3 réplicats de 15) maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Observations quotidiennes de la mortalité.	Les taux de mortalité des groupes expérimentaux soumis à 25, 50 et100 mg m.a./L ont été de 6,7 %, 40 % et 90 %, respectivement. Le taux de mortalité dans les groupes exposés à 200 et à 400 mg m.a./L était de 100 %. Le taux de mortalité dans le groupe témoin était de 10 %. CL_{50} (4 jours) = 59,09 mg m.a./L (limites de confiance de 53,73 à 64,36 mg m.a./L, au seuil de 95 %) La CSEO n'a pas été calculée. La pathogénicité n'a pas été évaluée. **ACCEPTABLE**	2094612
	Pimephales promelas, 4 jours, renouvellement périodique	4 groupes (3 réplicats par groupe; 18 à 21 par réplicat) ont été exposés à 100, 200, 400 ou 600 mg m.a./L de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* (50 % p/p), dans des conditions de renouvellement périodique. Un groupe témoin négatif (3 réplicats de 20 ou 21) maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Observations quotidiennes de la mortalité.	Le taux de mortalité dans le groupe témoin et le groupe expérimental exposé à 100 mg m.a./L était de 0 %. Les taux de mortalité dans les groupes exposés à 200, 400 et 600 mg m.a./L étaient de 9 %, 39 % et 56 %, respectivement. CL_{50} (4 jours) = 569,9 mg m.a./L (limites de confiance de 515,6 à 630,0 mg m.a./L, au seuil de 95 %) La CSEO n'a pas été calculée. La pathogénicité n'a pas été évaluée. **ACCEPTABLE**	2094613

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
	Pimephales promelas, 30 jours, renouvellement périodique	2 essais réalisés avec 3 groupes chacun (3 réplicats de 10 par groupe). Les groupes soumis aux essais ont été exposés au concentré de bactéries vivantes MOI-401, à raison de 1, 6 et 36 mg m.a./L ($4,7 \times 10^8$, $2,8 \times 10^9$ et $1,7 \times 10^{10}$ UFC de la souche CL145A de *P. fluorescens*/L) ou à MOI-401, à raison de 1, 6 et 36 mg m.a./L ($1,1 \times 10^3$, $6,4 \times 10^3$ et $3,8 \times 10^4$ UFC de la souche CL145A de *P. fluorescens*/L). Groupes témoins négatif et de turbidité, 3 réplicats de 10, chacun. Observations quotidiennes de la mortalité. L'examen histopathologique a été réalisé sur un poisson de chaque groupe au jour 20.	Dans les groupes exposés à 1, 6 et 36 mg m.a./L de MOI-401 (concentré de bactéries vivantes), la mortalité était de 4, 8 et 89 %, respectivement. Dans les groupes exposés à 1, 6 et 36 mg m.a./L de MOI-401, la mortalité était de 0, 0 et 15 %, respectivement. L'examen histopathologique a révélé que la mortalité dans le groupe exposé à 36 mg m.a./L de concentré de bactéries vivantes MOI-401 était due à une insuffisance respiratoire consécutive à des dommages aux branchies. CL_{50} (30 jours) (concentré de bactéries vivantes MOI-401) = 14,7 mg m.a./L (limites de confiance de 12,1 à 17,9 mg m.a./L, au seuil de 95 %). CL_{50} (30 jours) (MOI-401) : n'a pu être calculée à cause des taux de mortalité relativement faibles. La mortalité était nulle dans les groupes témoins négatifs et de turbidité. La CSEO n'a pas été calculée. Le dénombrement de l'AMLA n'a pas été possible. La pathogénicité n'a pas été évaluée. **ACCEPTABLE**	2094615

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
	Oncorhynchus tshawytscha, 4 jours, renouvellement périodique	4 groupes (3 réplicats par groupe, 19 à 21 par réplicat) ont été exposés à 100, 200, 400 ou 800 mg m.a./L de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* (50 % p/p), dans des conditions de renouvellement périodique. Un groupe témoin négatif (3 réplicats de 19 ou 20), maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Observations quotidiennes de la mortalité.	Dans les groupes exposés à 100, 200, 400 et 600 mg m.a./L, les taux de mortalité étaient de 3,4 %, 55,7 %, 98,3 % et 100 %, respectivement. Dans le groupe témoin, le taux de mortalité était nul. CL_{50} (4 jours) = 183,5 mg m.a./L (limites de confiance de 166,9 à 202,0 mg m.a./L, au seuil de 95 %) La CSEO n'a pas été calculée. La pathogénicité n'a pas été évaluée. **ACCEPTABLE**	2094618
	Pogonichthys macrolepidotus, 4 jours, renouvellement périodique	6 groupes (3 réplicats par groupe; 15 ou 16 poissons par réplicat) ont été exposés à 50, 100, 200, 400, 800 et 1 600 mg m.a./L de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* (50 % p/p), dans des conditions de renouvellement périodique. Un groupe témoin négatif (3 réplicats de 15) maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Observations quotidiennes de la mortalité.	Dans les groupes exposés à 100, 200, 400, 800 1 600 mg m.a./L, les taux de mortalité étaient de 12,5 %, 91,5 %, 100 %, 100 % et 100 %, respectivement. Dans le groupe témoin, le taux de mortalité était nul. CL_{50} (4 jours) = 137,6 mg m.a./L (limites de confiance de 126,1 à 150,1 mg m.a./L, au seuil de 95 %). La CSEO n'a pas été calculée. La pathogénicité n'a pas été évaluée. **ACCEPTABLE**	2094619

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
Invertébrés				
Arthropodes aquatiques	*Hyalella azteca*, 48 heures, sans renouvellement	4 groupes exposés à des bactéries tuées (biotoxine active) à raison de 25, 50, 100 ou 200 ppm, et 4 groupes exposés à des bactéries tuées et soumises à un traitement thermique (biotoxine inactive) à raison de 25, 50, 100 ou 200 ppm. Un groupe témoin négatif maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Groupe témoin de moules zébrées traitées avec les deux mêmes matières à l'essai auxquelles ont été exposés les groupes expérimentaux. Observations de la mortalité.	Dans le groupe des moules zébrées exposées à 200 ppm de bactéries tuées (biotoxine active), la mortalité était élevée (96 %). Dans les groupes exposés à 100 et 200 ppm de bactéries tuées et soumises à un traitement thermique (biotoxine inactive), la mortalité était de 0 % et de 20 %, respectivement. Les taux de mortalité dans les groupes de *H. azteca* exposés à 100 ou 200 ppm de bactéries tuées (biotoxine active) (3,3 % à 26,7 %) étaient semblables aux taux de mortalité dans les groupes exposés aux bactéries tuées et soumises à un traitement thermique (biotoxine inactive) (10 % à 23,3 %). CL_{50} (48 heures) > 200 ppm, pour les deux substances à l'essai. **ACCEPTABLE**	1881321
	Daphnia magna, 10 jours, sans renouvellement	100 cladocères exposés à 200 ppm de bactéries irradiées de la souche CL145A de *P. fluorescens*, pendant 48 heures, sans renouvellement. Groupe témoin négatif de 80 cladocères maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Observations de la mortalité, pendant 10 jours.	Les taux de mortalité étaient de 0 % et 5 % après 48 heures et 10 jours, respectivement. CL_{50} (48 heures) > 200 ppm **ACCEPTABLE**	1881322

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif et commentaires	N° de référence de l'ARLA
	Daphnia magna, 2 jours, sans renouvellement	5 groupes (3 réplicats de 10 par groupe) ont été exposés à 15,625, 31,25, 62,5, 125 ou 250 mg m.a./L de bactéries inactivées de la souche CL145A de *P. fluorescens* (50 % p/p), pendant 2 jours, sans renouvellement. Groupe témoin négatif (3 réplicats de 10) maintenu sans traitement dans l'eau de l'essai. Observations de la mobilité.	Dans les groupes exposés à 250, 125, 62,5 et 31,25 mg m.a./L, la mobilité était de 0 %, 83,3 %, 96,7 % et 90 %, respectivement. Dans le groupe expérimental exposé à 15,625 mg m.a./L et le groupe témoin négatif, la mobilité était de 100 %. CE_{50} (2 jours) = 143,59 mg m.a./L (limites de confiance de 126,10 à 163,50 mg m.a./L, au seuil de 95 %). **ACCEPTABLE**	2094623
Invertébrés aquatiques non arthropodes	Bien que les études présentées sur les moules n'aient pas évalué adéquatement la toxicité, il a été établi qu'aucun effet toxique découlant d'expositions à 100 mg/L de bactéries vivantes de la souche CL145A de *P. fluorescens* n'a été observé chez les moules adultes. Par conséquent, il est peu probable que cette souche nuise à tout stade du cycle vital des moules, car la CPE pour l'utilisation proposée dans les barrages hydroélectriques est de 1 mg m.a./L, soit une concentration 100 fois plus faible que celle utilisée dans les études sur diverses espèces de moules adultes et qui n'a pas entraîné d'effet. Par conséquent, aucune donnée n'est exigée pour l'évaluation du risque d'effets nocifs pour les invertébrés aquatiques non arthropodes non ciblés.			
Végétaux				
Plantes aquatiques	Aucune demande d'exemption relative à la présentation de données d'essai n'a été déposée. Cependant, malgré le fait que les plantes aquatiques devraient être soumises à des expositions semblables à celles des autres organismes aquatiques non ciblés et qu'il existe un potentiel d'effets nocifs, il est très peu probable que ces plantes soient plus à risque que les poissons, les arthropodes aquatiques ou les invertébrés aquatiques non arthropodes suite à une exposition à l'AMLA, parce que ces animaux sont apparentés plus étroitement à l'organisme nuisible ciblé et que les données toxicologiques pour ces animaux sont suffisantes. Par conséquent, aucune donnée n'est exigée pour l'évaluation du risque d'effets nocifs pour les plantes aquatiques non ciblées.			

Tableau 5 Autres biocides utilisés contre les moules zébrées dans les conduites d'adduction d'eau de refroidissement

Préparation commerciale	N° d'homologation	Matière active	Utilisation homologuée
EC6224A	22333	Chlorures de N-alkyl (5 % C12, 60 % C14, 30 % C16, 5 % C18) diméthyl benzyl ammonium et chlorures de N-alkyl (68 % C12, 32 % C14) diméhyl éthylbenzyl ammonium	Suppression des moules zébrées ainsi que des biofilms bactériens et fongiques dans les systèmes industriels de refroidissement par eau en recirculation.
ACTI-BROM 7342	23463	Bromure de sodium + hypochlorite de sodium OU chlore gazeux	Suppression des moules zébrées aux points d'adduction d'eau des infrastructures industrielles ou municipales, ou des centrales électriques.
DREWBROM™ PRECURSOR BIOCIDE	23624	Bromure de sodium + hypochlorite de sodium OU chlore gazeux	Comme bactéricide, myxobactéricide, algicide et molluscicide dans les systèmes industriels et commerciaux de refroidissement par eau à recirculation, les systèmes d'adduction d'eau (p. ex. filtres), les systèmes d'échangeurs de chaleur à eau, les systèmes industriels d'épuration de l'eau, les systèmes de pasteurisation des brasseries et les laveurs d'air.
SPECTRUS CT1300	25666	Chlorure de N-alkyl (40 % C12, 50 % C14, 10 % C16) diméthyl benzyl ammonium	Suppression des mollusques et des biofilms de bactéries et d'algues dans les condenseurs évaporatifs, les systèmes d'échangeurs de chaleur à eau, les tours de refroidissement commerciales et industrielles, les systèmes d'adduction d'eau (p. ex. filtres et bassins), les systèmes industriels d'épuration de l'eau et les systèmes de pasteurisation de brasserie. Suppression des moules zébrées, ainsi que des biofilms d'algues et de bactéries, dans les systèmes de refroidissement à circuit ouvert.
HANKIN OZONE GENERATOR	29041	Ozone	Suppression des moules zébrées uniquement à la centrale Lennox Generating Station d'Ontario Power Generation.

Tableau 6 Allégations d'utilisation proposées sur l'étiquette par le demandeur et décision prise à leur égard

Utilisations proposées	Allégation acceptable ou rejetée
Pour la lutte contre les salissures causées par les moules zébrées et les moules quaggas dans :	
Barrages hydroélectriques et centrales électriques	Acceptable
Stations d'épuration des eaux municipales, installations des secteurs industriels et manufacturiers (p. ex. automobile et acier), systèmes d'irrigation, bassins, lacs, cours d'eau et ruisseaux, réservoirs d'eau potable, autres sources d'eau potable, eaux à vocation récréative. Zequanox peut être appliqué aux endroits fréquentés par les êtres humains, les animaux, les chevaux, les animaux d'élevage, les animaux de compagnie, les oiseaux ou la faune sauvage, et aux endroits où ceux-ci sont susceptibles d'être exposés par contact direct à cette préparation commerciale.	Inacceptable (données insuffisantes)

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Propriétés chimiques

N° de référence de l'ARLA : 1877677
Référence : 2010, Name and Address of Applicant, DACO: M2.1,M2.2,M2.3,M2.4, M2.5,M2.6 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1877675
Référence : 2009, Product Chemistry for MOI-401 TGAI, DACO: M2.10.1,M2.10.2, M2.10.3,M2.11,M2.12,M2.7.1,M2.7.2,M2.8,M2.9,M2.9.2,M2.9.3 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881289
Référence : 2008, *Pseudomonas fluorescens* Final Work Plan Registration Review-Case 6006, DACO: M1.2,M10.4.1,M10.4.2,M10.4.3,M2.7.1,M2.7.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881290
Référence : Drysdale, G.D. et al., 1999, Denitrification by Heterotrophic Bacteria During Activated Sludge Treatment, DACO: M1.2,M10.5,M2.7.1,M2.7.2

N° de référence de l'ARLA : 1881291
Référence : 2007, *Pseudomonas fluorescens* Summary Document Registration Review: Initial Docket September 2007, DACO: M1.2,M10.4.1,M2.7.1,M2.7.2,M4.1,M8.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881292
Référence : 1997, Consensus Document on Information Used in the Assessment of Environmental Applications Involving *Pseudomonas*, DACO:M1.2,M10.4.1,M2.7.1, M2.7.2,M4.1,M8.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881300
Référence : 2004, Correspondence, DACO:1.2,M10.4.1,M10.4.2,M10.4.3,M2.7.1,M2.7.2

N° de référence de l'ARLA : 1881307
Référence : 2010, M2.1-M2.6, DACO: M2.1,M2.2,M2.3,M2.4,M2.5,M2.6 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881308
Référence : 2008, Report to NYSM by Consultant Dr. A. Yousten: *Pseudomonas* in the Environment, DACO: M2.7.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881309
Référence : 2010, History of the Strain CL145A of *Pseudomonas fluorescens*, DACO: M2.7.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881310
Référence : 2010, Mode of Action of *Pseudomonas fluorescens*-CL145A: Histological Evidence of Toxicity to Zebra Mussels, DACO: M1.2,M10.2.1,M2.7.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881311
Référence : 2009, Product Chemistry for MOI-401 EP, DACO: M2.10,M2.10.1,M2.10.2, M2.10.3,M2.11,M2.12,M2.7.1,M2.7.2,M2.8,M2.9,M2.9.1,M2.9.2,M2.9.3 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1975582
Référence : 2008, Environmentally Safe Control of Zebra Mussel Fouling, DACO: M2.7.1

N° de référence de l'ARLA : 1975583
Référence : 2010, Description of Pf-CL145A Sequence Files for MBI, DACO: M2.7.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1986830
Référence : 2010, Manufacturing and Product Specification, DACO: M2.8

N° de référence de l'ARLA : 2094595
Référence : 2011, Active Ingredient or MPCA, DACO: M2.10.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094596
Référence : 2011, Analysis for Microbial Contaminants, DACO: M2.10.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094597
Référence : 2011, Part M2 Product Characterization and Analysis, DACO: M2.11 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094598
Référence : 2011, Part M2 Product Characterization and Analysis, DACO: M2.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094599
Référence : 2011, Name and Address of Formulating Plant, DACO: M2.3 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094600
Référence : 2011, Trade Name, DACO: M2.4 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094602
Référence : 2011, Product Chemistry for MBI-401 SOP, DACO: M2.10.1,M2.10.2, M2.8,M2.9.1,M2.9.2,M2.9.3 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094633
Référence : 2011, Storage Stability and Corrosion Characteristics of MOI-401 TGAI, DACO: M2.11 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094634
Référence : 2011, Storage Stability, DACO: M2.11 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094635
Référence : 2011, Product Specifications, DACO: M2.9.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094636
Référence : 2011, Potency Estimation and Product Guarantee, DACO: M2.9.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094638
Référence : 2011, Product Specifications, DACO: M2.9.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094639
Référence : 2011, MOI-401 TGAI: Product Characterization and Analysis, DACO: M2.9.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2094640
Référence : 2011, Unintentional Ingredients, DACO: M2.9.3 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2147771
Référence : 2012, Storage Stability and Corrosion Characteristics of MOI-401 TGAI, DACO: M2.11 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2147773
Réfeéence : 2012, Product Specifications, DACO: M2.12,M2.9.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2147786
Référence : 2012, Storage Stability and Corrosion Characteristics of MOI-401 TGAI, DACO: M2.11 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2147788
Référence : 2012, Product specifications, DACO: M2.12,M2.9.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160540
Référence : 2011, Name and Address of Manufacturing Plant, DACO: M2.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160541
Référence : 2011, Name and Address of Manufacturing Plant, DACO: M2.2 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160543
Référence : 2011, Summary of Chemical and Physical Properties, DACO: M2.12 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160544
Référence : 2008, Density Determination of Liquid products, DACO: M2.12 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160545
Référence : 2011, Viable Colony Count of MBI-401 End Products, DACO: M2.12 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160546
Référence : 2011, Summary of Chemical and Physical Properties, DACO: M2.12 CBI

N° de référence de l'ARLA : 2160547
Référence : 2011, Analysis for Microbial Contaminants, DACO: M2.10.2 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de référence de l'ARLA : 1881291
Reference: 2007, *Pseudomonas fluorescens* Summary Document Registration Review: Initial Docket September 2007, DACO: M1.2,M10.4.1,M2.7.1,M2.7.2,M4.1,M8.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881292
Référence : 1997, Consensus Document on Information Used in the Assessment of Environmental Applications Involving *Pseudomonas*

N° de référence de l'ARLA : 1975584
Réeéence : 2010, Summary Human Health and Safety Testing/Toxicological Testing, DACO: M4.1

N° de référence de l'ARLA : 1975585
Référence : 2010, Intravenous Infectivity, DACO: M4.3.2

N° de référence de l'ARLA : 1975589
Référence : 2010, Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.2.3

N° de référence de l'ARLA : 1975590
Référence : 2010, Acute Intravenous Toxicity/Pathogenicity Study in Rats with a Microbial Pest Control Agent (MPCA), DACO: M4.3.2

N° de référence de l'ARLA : 1975591
Référence : 2010, Acute Toxicity or Infectivity Studies (Oral, Inhalation, Intravenous and Dermal) as Well as Dermal and Eye Irritation Studies, DACO: M4.2.1,M4.2.2,M4.3.2, M4.4,M4.5.2,M4.9

N° de référence de l'ARLA : 1985084
Référence : 2010, Summary Human Health and Safety Testing/Toxicological Testing, DACO: M4.1

N° de référence de l'ARLA : 1985085
Référence : 2010, Acute Toxicity or Infectivity Studies (Oral, Inhalation, Intravenous and Dermal) as Well as Dermal and Eye Irritation Studies, DACO: M4.2.1,M4.2.2,M4.3.2, M4.4,M4.5.2,M4.9

N° de référence de l'ARLA : 1985086
Référence : 2010, Acute Pulmonary Toxicity/Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.2.3

N° de référence de l'ARLA : 1985087
Référence : 2010, Intravenous Infectivity, DACO: M4.3.2

N° de référence de l'ARLA : 1877666
Référence : 2008, Acute Dermal Irritation Study in Rabbits, DACO: M4.5.2

N° de référence de l'ARLA : 1877667
Référence : 2008, Acute Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: M4.4

N° de référence de l'ARLA : 1877663
Référence : 2008, Acute Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: M4.9

N° de référence de l'ARLA : 1877674
Référence : 2008, Acute Oral Toxicity Study (UDP) in Rats, DACO: M4.2.2

N° de référence de l'ARLA : 1877671
Référence : 2008, Waiver Request for Microbial Pesticide Data Requirement, DACO: M4.2.3

3.0 Environnement

N° de référence de l'ARLA : 1877655
Référence : 2009, Blue Mussel (*Mytilus edulis*) Acute Toxicity Tests, DACO: M9.4.2, M9.6

N° de référence de l'ARLA : 1877656
Référence : 2009, Unionids Acute Toxicity Tests, DACO: M9.6

N° de référence de l'ARLA : 1877678
Référence : 2010, MOI-401 TGAI, DACO: M12.7,M4.1,M9.1

N° de référence de l'ARLA : 1881292
Référence : 1997, Consensus Document on Information Used in the Assessment of Environmental Applications Involving *Pseudomonas*, DACO: M1.2,M10.4.1,M2.7.1, M2.7.2,M4.1,M8.1 CBI

N° de référence de l'ARLA : 1881314
Référence : 2008, *Colpidium colpoda* Acute Toxicity Test Summary. *Pimephales promelas* Acute Toxicity Test Summary. *Lepomis macrochirus* Acute Toxicity Test Summary. *Mytilus edlis* Acute Toxicity Test Summary. Unionds Acute Toxicity Test Summary, DACO: M9.1,M9.4.1,M9.6

N° de référence de l'ARLA : 1881315
Référence : 2008, Avian Acute Oral Toxicity Test with Killed Cells of *Pseudomonas fluorescens* (Pf-CLI145A) in Mallard Ducks (*Anas platyrhynchos*), DACO: M9.2.1

N° de référence de l'ARLA : 1881316
Référence : 2009, Sunfish (*Lepomis macrochirus*) Acute Toxicity Tests, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 1881317
Référence : 2009, Brown Trout (*Salmo trutta*) Acute Toxicity Tests, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 1881319
Référence : 2008, Fish (*Salmo trutta*) Acute Toxicity Test Summary, Freshwater, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 1881320
Référence : 2008, Aquatic Invertebrate Acute Toxicity Test, Freshwater Daphnids, DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 1881321
Référence : 2008, Gammarid (*Hyalella azteca*) Acute Toxicity Test, DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 1881322
Référence : 2008, *Daphnia magna* Acute Toxicity Tests, DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 1881323
Référence : 2008, Endangered Species Assessment of *Pseudomonas fluorescens* CL145A, DACO: M9.3,M9.6

N° de référence de l'ARLA : 1984317
Référence : 2010, Mallard Study Clarification, DACO: M9.2.1

N° de référence de l'ARLA : 2094606
Référence : 2011, Part M8 Environmental Fate, DACO: M8.2.1

N° de référence de l'ARLA : 2094607
Référence : 2009, Addendum to Ecological Toxicity Studies, Expression in a Freshwater Environment, DACO: M8.2.1

N° de référence de l'ARLA : 2094608
Référence : 2011, Field Studies, DACO: M8.4

N° de référence de l'ARLA : 2094609
Référence : 2011, Application and Dilution Summary for the Treatment of Quagga and Zebra Mussels, DACO: M8.4

N° de référence de l'ARLA : 2094610
Référence : 2011, Freshwater Fish, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 2094611
Référence : 2011, Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*) 96-Hour Acute Toxicity Test, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 2094612
Référence : 2011, Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) 96-Hour Acute Toxicity Test, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 2094613
Référence : 2011, Zequanox (MBI-401 SDP): 96-Hour Acute Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 2094614
Référence : 2011, Common Carp (*Cyprinus carpio*) 96-Hour Acute Toxicity Test, DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 2094615
Référence : 2011, MOI-401 Live Cell Concentrate and MOI-401 EP: 30-day Toxicity and Pathogenicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*), DACO: M9.4.1

N° de référence de l'ARLA : 2094617
Référence : 2011, Estuarine/Marine Fish, DACO: M9.4.2

N° de référence de l'ARLA : 2094618
Référence : 2011, Zequanox (MBI-401 SDP): 96-Hour Acute Toxicity Test with Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*), DACO: M9.4.2

N° de référence de l'ARLA : 2094619
Référence : 2011, Zequanox (MBI-401 SDP): 96-Hour Acute Toxicity Test with Sacramento splittail (*Pogonichthys macrolepidotus*), DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 2094620
Référence : 2011, Aquatic Arthopods, DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 2094621
Reference: 2010, *Daphnia magna* 48-Hour Acute Toxicity Test, DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 2094622
Référence : 2011, Whole Sediment Acute Toxicity Freshwater Aquatic Invertebrate Test with *Hyalella azteca*, DACO: M9.5.2

N° de référence de l'ARLA : 2094623
Référence : 2011, *Daphnia magna* 48-Hour Acute Toxicity Test, DACO: M9.5.2

4.0 Valeur

N° de référence de l'ARLA : 1881310
Référence : 2010, Mode of Action of *Pseudomonas fluorescens*-CL145A: Histological Evidence of Toxicity to Zebra Mussels, DACO: M10.2.1

N° de référence de l'ARLA : 1881294
Référence : 2010, Environmentally Friendly Biological Control of Zebra and Quagga Mussels with *Pseudomonas fluorescens* Strain CL145A, DACO: M10.2.2

N° de référence de l'ARLA : 1881296
Référence : 2009, Efficacy of MBI-401 Formulations for the control of Zebra and Quagga Mussels at DeCew II Generating Station, St. Catherines, Ontario, Canada, DACO: M10.2.1

B. Autres renseignements examinés

i) Publications

1.0 Propriétés chimiques

N° de référence de l'ARLA : 1393405
Référence : Selvaraju, S.B. Khan, I.U.H. and Yadav, J.S., 2005, Biocidal Activity of Formaldehyde and Nonformaldehyde Biocides toward *Mycobacterium immunogenum* and *Pseudomonas fluorescens* in Pure and Mixed Suspensions in Synthetic Metalworking Fluid and Saline. Appl. Environ. Microbiol. 71: 542-546.

N° de référence de l'ARLA : 1393416
Référence : Zucker, B.A., Linsel, G., Fennrich, S. and Mueller, W., 2005, Determination of the Inflammatory Potential of Bioaerosols by Using Human Whole Blood Cytokine Response, Indoor and Built Environment 14: 255-258

N° de référence de l'ARLA : 1393428
Référence : Bernstein, D.I., Lummus, Z.L., Santilli, G., Siskosky, J. and Bernstein, I.L., 1995, Machine Operator's Lung. A Hypersensitivity Pneumonitis Disorder Associated with Exposure to Metalworking Fluid Aerosols, DACO: M2.7.2,M4.0,M8.0,M9.0

N° de référence de l'ARLA : 1393430
Référence : Sigsgaard, T., Bonefeld-Jorgensen, E.C., Hoffmann, H.J., Bonlokke, J. and Kruger, T. 2005, Microbial Cell Wall Agents as an Occupational Hazard. Toxicology and Applied Pharmacology 207: 310-319

N° de référence de l'ARLA : 1393454
Référence : Fishwick, D., Tate, P. and Elms, J. et al., 2005, Respiratory Symptoms, Immunology and Organism Identification in Contaminated Metalworking Fluid Workers. What you see is not what you get. Occup. Med. (Lond) 55: 238-241

N° de référence de l'ARLA : 1659565
Référence : Skorska C. et al., 2005, Exposure to Airborne Microorganisms, Dust and Endotoxin During Processing of Valerian Roots on Farms, DACO: M2.0,M4.0, M8.0,M9.0

3.0 Santé humaine et animale

N° de référence de l'ARLA : 1393405
Référence : Selvaraju, S.B., Khan, I.U.H. and Yadav, J.S., 2005, Biocidal Activity of Formaldehyde and Nonformaldehyde Biocides toward *Mycobacterium immunogenum* and *Pseudomonas fluorescens* in Pure and Mixed Suspensions in Synthetic Metalworking Fluid and Saline. Appl. Environ. Microbiol. 71: 542-546, DACO:M2.7.2,M4.0,M8.0, M9.0

N° de référence de l'ARLA : 1393416
Référence : Zucker, B.A., Linsel, G., Fennrich, S. and Mueller, W. 2005, Determination of the Inflammatory Potential of Bioaerosols by Using Human Whole Blood Cytokine Response. Indoor and Built Environment 14: 255-258, DACO: M2.7.2,M4.0,M8.0,M9.0

N° de référence de l'ARLA : 1393428
Référence : Bernstein D.I., Lummus, Z.L., Santilli, G., Siskosky, J. and Bernstein, I.L., 1995, Machine Operator's Lung. A Hypersensitivity Pneumonitis Disorder Associated with Exposure to Metalworking Fluid Aerosols, DACO: M2.7.2, M4.0,M8.0,M9.0

N° de référence de l'ARLA : 1393430
Référence : Sigsgaard, T., Bonefeld-Jorgensen, E.C., Hoffmann, H.J., Bonlokke, J. and Kruger, T., 2005, Microbial Cell Wll Agents as an Occupational Hazard. Toxicology and Applied Pharmacology 207: 310-319, DACO: M2.7.2,M4.0,M8.0,M9.0

N° de référence de l'ARLA : 1393454
Référence : Fishwick, D., Tate, P., Elms, J. et al., 2005, Respiratory Symptoms, Immunology and Organism Identification in Contaminated Metalworking Fluid Workers. What you see is not what you get. Occup. Med. (Lond) 55: 238-241, DACO: M2.7.2, M4.0,M8.0,M9.0

N° de référence de l'ARLA : 1659565
Référence : Skorska, C. et al., 2005, Exposure to Airborne Microorganisms, Dust and Endotoxin During Processing of Valerian Roots on Farms, DACO:M2.0,M4.0,M8.0, M9.0